

LANGZEITERGEBNISSE
MEDIKAMENTÖSER EPILEPSIEBEHANDLUNG
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Elisabeth Römer-Stiegelmayr

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof. Dr. J. Kugler) der
Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus)

Langzeitergebnisse medikamentöser Epilepsiebehandlung
bei Kindern und Jugendlichen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Römer-Stiegelmayr

aus

Augsburg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hippius
Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.1987

In dankbarer Erinnerung an meinen Vater
Dr. med. Hubald Römer

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. Einführung	1
2. Patienten und Methode	4
3. Ergebnisse	14
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	65

Die medikamentöse Behandlung der organischen Epilepsie ist eine Spezialtherapie, deren Ziel es speziell im Anfall- und Anfallsfreiwerden ist. Abhängig von der Art der Erkrankung (epileptische oder epileptiforme Entladung) wird eine entsprechende medikamentöse Behandlung mit verschiedenen Medikamentenformen be-

1. E I N F Ü H R U N G

Die Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen Krankheiten. Etwa 0,6% der Bevölkerung leiden zumindest vorübergehend an epileptischen Anfällen (Doose 1974, Rabending 1985). Die Mehrzahl der Patienten hat ihren ersten Anfall vor dem 10. Lebensjahr (Rodin 1968). Die Zahl der Epilepsiekranken in der Bundesrepublik wird auf 300 000 - 350 000 geschätzt. Etwa 150 000 davon sind Kinder (Doose 1976).

Man kann sich nicht mit der Epilepsie beschäftigen, ohne mit allen Erscheinungsformen der kindlichen Epilepsie vertraut zu sein (Fukuyama 1963). Um die Krankheit behandeln zu können, ist das Wissen um die Wirkung von Medikamenten erforderlich, die sowohl das Anfallsgeschehen als auch das Leben der Patienten mit der Epilepsie günstig beeinflussen.

All diese Kenntnisse konnten gewonnen werden durch die Beobachtung und Analyse der epileptischen Verlaufsformen einerseits, andererseits durch die zunächst zufällig entdeckte Wirkung anfallshemmender Medikamente. So gelang 1853 die Einführung des Kaliumbromids in die Epilepsiebehandlung, der 1912 die Entdeckung des Phenobarbitals und 1937 des Phenytoins folgte. Mit der Entwicklung weiterer Antiepileptika wie Carbamazepin, Succinimid, Benzodiazepinen und Valproat stehen heute Therapeutika mit unterschiedlichen Wirkungen zur Verfügung.

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Epilepsie ist eine Langzeittherapie, deren Ziel es speziell im Kindes- und Jugendalter ist, möglichst Anfallsfreiheit bei Vermeidung körperlicher und psychischer Leistungseinschränkung mit verträglichen Medikamentendosen zu

erreichen (Matthes 1972, Diehl 1982). Vor allem die frühzeitige Therapie verhindert die Entwicklung eines progredienten Verlaufs, der zunehmend autonom und durch iktuogene Schäden kompliziert wird. Dementsprechend bedeutet Verzicht auf Anfallsfreiheit meist soziale Ausgliederung wegen psychischer Veränderungen, die sich als Anfallsfolgen entwickeln (Helmchen 1970).

Für den jungen Anfallskranken und seine Familie sind vor allem die Fragen nach dem künftigen Verlauf und der Behandelbarkeit seiner Krankheit von großer Bedeutung.

Die Prognose der kindlichen Epilepsie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Angaben über die Remissionsraten differieren erheblich. Rodin kommt nach dem Vergleich einer Anzahl wissenschaftlicher Publikationen (Kiørboe e.a. 1958, Strobos 1959, Probst 1960, Trolle 1961, Juul-Jensen 1963, Lorgé 1964), die sich mit diesem Thema beschäftigen, zu dem Schluß, daß ein Drittel aller erwachsenen Anfallskranken mit Anfallsfreiheit von mindestens 2 Jahren rechnen kann (Rodin 1968 und 1972). Dagegen finden sich in seinem Vergleich einer Reihe von Veröffentlichungen über die Epilepsie im Kindes- und Jugendalter sehr unterschiedliche Angaben über die prozentuale Anfallsfreiheit. Die Zahlen der Autoren zur 2-Jahres-Anfallsfreiheit bewegen sich zwischen 15 Prozent (Faxén 1935) und 55 Prozent (Lundervold 1964).

Nach Untersuchungen an seinen eigenen Patienten war Rodin zu der Überzeugung gelangt, eine Epilepsie sei um so schwieriger zu therapieren, je früher sie begonnen habe. Epilepsien von Kindern hätten eine ungünstigere Prognose als Epilepsien mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter.

In zwei neueren Arbeiten wird jedoch die gegenteilige Ansicht vertreten, daß ein Erkrankungsalter bis zu zwanzig Jahren als prognostisch günstiger zu betrachten sei als eine Ersterkrankung zwischen dem zwanzigsten und sechzigsten Lebensjahr (Annegers e.a. 1979, Kristof 1979). Es besteht also keine Übereinstimmung in der Literatur in der Beurteilung der Prognose der Epilepsie im Kindes- und Jugendalter.

Mit prognostischen Aussagen befaßt sich auch die vorliegende Arbeit. Sie wurden retrospektiv gewonnen durch die Auswertung mehrjähriger Verlaufsbeobachtungen an anfallskranken Kindern und Jugendlichen. Das Hauptinteresse galt der Fragestellung:

Wie groß und wie dauerhaft ist der Erfolg medikamentöser Epilepsiebehandlung in den ersten beiden Lebensdekaden?

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit bei konsequenter und regelmäßig überwachter Behandlung mit den heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten anhaltende Anfallsfreiheit zu erzielen?

2. P A T I E N T E N U N D M E T H O D E

2.1 Auswahlkriterien

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Auswertung der Krankengeschichten und der EEG-Befunde von 124 anfallskranken Kindern und Jugendlichen, die von 1956 - 1980 in der Kinderpoliklinik (90 Patienten) und in der Nervenklinik (34 Patienten) der Ludwig Maximilians-Universität München ambulant und stationär behandelt wurden. Folgende Gesichtspunkte bestimmten die Auswahl der Patienten:

1. Anfallserkrankung in der ersten oder zweiten Lebensdekade
2. Möglichst langjährige, mindestens aber dreijährige Behandlung und intensive Verlaufsbeobachtung an einer der beiden oben genannten Kliniken
3. Zuverlässige Unterlagen über Anamnese, Anfallsfrequenz und Medikation
4. Gesicherte Diagnose Epilepsie

Die Diagnose Epilepsie wurde gestellt, wenn der Patient in der Vorgeschichte mindestens zwei von einander unabhängige Anfälle hatte. Patienten, bei denen zu Beginn oder im Behandlungsverlauf ein Hirntumor diagnostiziert wurde, wurden ebenso von der Untersuchung ausgeschlossen wie Patienten mit ausschließlichen Fieberkrämpfen.

2.2 Unterteilung der Patienten

2.2.1 Klassifikation der Epilepsien

Die Einteilung der Epilepsien wurde gemäß der Nomenklatur vorgenommen wie sie von Gastaut und der Internationalen Liga gegen Epilepsie vorgeschlagen wurde (Gastaut e.a. 1964, Gastaut 1970, 1972). Die Kombination der ictualen und interiktualen Erscheinungen mit einer Reihe weiterer Bedingungen ergibt die folgende Definition und Einteilung der Epilepsien (Kugler 1975):

I. Generalisierte primäre Epilepsien sind gekennzeichnet durch:

1. Von Beginn an generalisierte Anfälle in Form von tonisch-klonischen Krämpfen (auch Grand Mal genannt) oder von typischen Absenzen (auch Petit Mal genannt) oder massivem bilateralem epileptischem Myoklonus (auch epileptische myoklonische Zuckung oder Petit-Mal-Myoklonus genannt). Eine oder alle diese Arten können bei demselben Patienten vorkommen. Sie werden im EEG von bilateralen epileptischen Entladungen begleitet, die synchron und symmetrisch und für einen bestimmten Anfallstyp spezifisch sind (rhythmische 3/s-SW-Komplexe bei typischen Absenzen; Polyspike-wave-Komplexe bei bilateralem massivem Myoklonus; rekrutierende epileptische Rhythmen mit Übergang in rhythmische Polyspike-wave-Komplexe bei tonisch-klonischen Krämpfen).
2. Interiktuale EEG-Kurven mit normaler Hintergrundtätigkeit, in der kurze Paroxysmen von generalisierten SW-Komplexen entweder spontan oder (häufiger) unter dem Einfluß von Hyperventilation, intermittierender Lichtreizung oder Schlaf auftreten.

II. Generalisierte sekundäre Epilepsien sind gekennzeichnet durch:

1. Von Beginn an oder auch sekundär generalisierte Anfälle (d.h., daß im zweiten Fall kein fokaler Beginn erkennbar ist), die in Form von tonisch-klonischen Krämpfen, tonischen oder atonischen Anfällen, massivem und bilateralem epileptischem Myoklonus, epileptischem Bewußtseinsverlust oder Kollaps oder als atypische Absenzen (auch Petit-Mal-Variant-Absenz genannt) verlaufen. Eine oder alle diese Anfallsarten können bei demselben Patienten vorkommen. Sie werden von bilateralen und relativ synchronen und symmetrischen epileptischen EEG-Entladungen begleitet, die für eine bestimmte Anfallsart mehr oder weniger typisch sind (pseudorhythmische SW-Komplexe bei typischen Absenzen; rekrutierende epileptische Rhythmen bei tonischen und gewissen atonischen Anfällen; Polyspike-wave-Komplexe bei massivem epileptischem Kollaps; isolierte langsame SW-Komplexe bei gewissen Formen von massivem Myoklonus).
2. Das interiktuale EEG zeigt gewöhnlich eine langsame Hintergrundtätigkeit, in der spontan generalisierte, aber oft asymmetrische und asynchrone, manchmal sogar ziemlich lokalisierte langsame SW-Entladungen auftreten.

III. Partielle (oder fokale) Epilepsien sind gekennzeichnet durch:

1. Partielle Anfälle, deren Symptome (hauptsächlich Initial- oder Signal-Symptome) entsprechend den Neuronen-Verbänden, in denen die Entladungen entstehen, sehr verschiedene Formen annehmen können: Partielle Anfälle mit elementaren Symptomen, die

aus der Entladung in einer spezifischen kortikalen Region oder dem zugehörigen kortiko-subkortikalen Sektor entstehen. Sie können unterteilt werden in:

Anfälle mit motorischen Symptomen (somatomotorische Jackson-Anfälle, adverse usw.), Anfälle mit sensorischen Symptomen (somatosensorische, visuelle usw.),

Anfälle mit vegetativen Symptomen (epigastrische, abdominale usw.).

Partielle Anfälle mit komplexen Symptomen, die aus der Entladung in einer unspezifischen assoziativen kortikalen Region oder dem zugehörigen kortiko-subkortikalen Sektor entstehen. Sie können unterteilt werden in:

Anfälle mit rein geistigen (intellektuellen) Symptomen (dysmnestisch, ideatorisch usw.),

Anfälle mit psychosensorischen Symptomen (Illusionen, Halluzinationen usw.),

Anfälle mit psychomotorischen Symptomen (Automatismen).

Diese verschiedenen Anfallsarten kommen gewöhnlich bei ein- und demselben Patienten nur sehr selten miteinander vor, werden aber oft durch sekundäre Generalisation kompliziert. Wenn das zutrifft, erscheinen sie als tonisch-klonische Krämpfe, deren partieller Beginn oft schwer zu entdecken ist. Sie werden von einer mehr oder weniger lokalisierten EEG-Entladung in der Schädelregion begleitet, die über der kortikalen Region liegt, in der die neuronale Entladung erfolgt (gewöhnlich ziemlich lokalisiert und manchmal sogar unauffindbar bei Anfällen mit elementaren Symptomen; gewöhnlich ziemlich diffus und manchmal sogar generalisiert bei Anfällen mit komplexen Symptomen; mehr generalisiert nach dem par-

tiellen Beginn eines Anfalles, der in sekundäre Generalisation überging).

2. Interiktuale EEG-Kurven zeigen gewöhnlich normale Hintergrundtätigkeit, in der (spontan oder unter dem Einfluß von Schlaf oder einer geringen Injektion eines krampffördernden Mittels) interiktuale Paroxysmen von Spitzen oder intermittierende SW-Komplexe umschrieben über dem epileptogenen Fokus auftreten.

Die Beobachtung der iktualen Erscheinungen oder ihre Schilderung durch den Kranken oder seine Angehörigen führt zur Bestimmung der Art der einzelnen bei dem Betroffenen auftretenden epileptischen Anfällen. Die Kombination der iktualen und der interiktualen Erscheinung ist dagegen für die Diagnose der Epilepsie maßgebend (Kugler 1975). Eine Reihe weiterer diagnostischer Merkmale, betreffend die Ätiologie, Pathogenese, Therapie und den Beginn der einzelnen Epilepsieformen ist in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die internationale Klassifikation (Gastaut 1974) wird hier mit geringen Modifikationen in der Reihenfolge der Kriterien wiedergegeben (Kugler 1975).

IV. Unklassifizierbare Epilepsien

Diese Gruppe umfaßt alle Epilepsien, die wegen des Mangels an klinischen oder paraklinischen Informationen nicht in eine der bisher genannten Gruppen eingeordnet werden können (Gastaut 1964, 1970; Kugler 1974; Karbowski 1973).

I K T A L		KLINIK	EEG	KLINIK	EEG	BEGINN	ÄTIO- LOGIE	PATHOGENESE	THERAPIE
GENERAL. PRIMÄR	gen/ton-klon. myokl. ps (abs)	bilat.P.	0	n/ bil. P.	Jugend	0	prim. Bis- zentrenz.	Hyd./Barb. Succ. DPA	
GENERAL. SEKUNDÄR	gen/ton-klon. myokl. astat.	bilat.P.	diff.neur psych. Rö.	gen/ asym.	Jugend	diff/ multif.	sek. Bis- kortiko/z.	Hyd./Barb. Succ. Benzodiaz. DPA	
PARTIELL	lok-elem. part-kompl.	lok. P.	lok.	n/ lok.	jedes Alter	fokal	part. kort.	Hyd./Barb. Carb.	

Tab. 1. Kriterien der Einteilung der verschiedenen Epilepsieformen nach Kugler

2.2.2 Einteilung nach Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden gemäß ihres Befindens zum Zeitpunkt der letzten ambulanten bzw. stationären Kontrolle in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : Anfallsfreiheit seit mindestens 2 Jahren

Gruppe II : Befinden gebessert, aber noch Anfälle

Gruppe III: Befinden unverändert bzw. verschlechtert

Anfallsfreiheit wurde als das Ausbleiben von Anfällen, Auren oder von Ereignissen gewertet, die auf ein Anfallsgeschehen deuten. Die Festlegung auf 2 Jahre erfolgte analog der für die Prognose maßgeblichen Untersuchungen Rodin's (Rodin 1968).

2.2.3 Einteilung nach Geschlecht

Bei einigen Untersuchungen wurden geschlechtsspezifische Auswertungen vorgenommen.

2.3 Medikation

Im zweiten Teil der Ergebnisse (ab 3.2) wird auf die einzelnen Antiepileptika eingegangen, die die 124 Patienten im Zeitraum der Beobachtung verordnet bekamen. Es handelte sich dabei um folgende Medikamente:

M o n o p r ä p a r a t e

<u>Handelsname</u>	<u>Internat. Freiname</u>
Mylepsin	Primidon
Liskantin	
Zentropil	Phenytoin
Epanutin	
Phenhydan	
Citrullamon	
Mesantoin	Mephenytoin
Phenaemal	Phenobarbital
Luminal	
Luminaletten	
Maliasin	Barbexaclon
Petnidan	Ethosuximid
Suxinutin	
Pyknolepsin	
Petinutin	Mesuximid
Tegretal	Carbamazepin
Ergenyl	Valproat
Convulex	
Ospolot	Sultiam

<u>Handelsname</u>	<u>Internat. Freiname</u>
Valium	Diazepam
Rivotril	Clonazepam
Mogadan	Nitrazepam
Tridione	Oxazolidin

K o m b i n a t i o n s p r ä p a r a t e

<u>Handelsname</u>	<u>Inhaltsstoffe</u>
Antisacer comp.	Bromide, DPH, Phenobarbital etc.
Apydan	Bromide, DPH, Phenobarbital etc.
Comital	DPH, Methylphenobarbital, Phenobarbital
Zentronal	DPH, Phenobarbital

Die folgenden Kombinationspräparate waren zum Zeitpunkt der letzten Untersuchungen nicht mehr im Handel:

Anti Kihn, Comitiadon, Bagrosin.

Es wurde die Behandlungsdauer für jedes einem Patienten verordnete Medikament bestimmt, d.h. die Zeitspanne vom Einnahmebeginn bis zum Absetzen bzw. Wechsel des jeweiligen Antikonvulsivums. Einnahmeinter-

valle von weniger als einem Monat blieben unberücksichtigt. Bei Langzeitmedikation wurde der Zeitpunkt der letzten ambulanten oder stationären Untersuchung als Ende des Behandlungszeitraumes festgesetzt.

Waren einem Patienten mehrere Antiepileptika zur gleichzeitigen Einnahme verordnet worden, wurde jedes der Medikamente separat ausgewertet. Kombinationspräparate fanden unter ihrem Handelsnamen Eingang in die Auswertung.

3. ERGEBNISSE

3.1 Geschlechtsverteilung

Von den 124 Patienten waren 58 (47%) weiblichen und 66 (53%) männlichen Geschlechts.

3.1.2 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren die jüngsten Patienten 7 Jahre, der älteste Patient 30 Jahre alt (Abb. 1). Der Mittelwert betrug 15,8 Jahre.

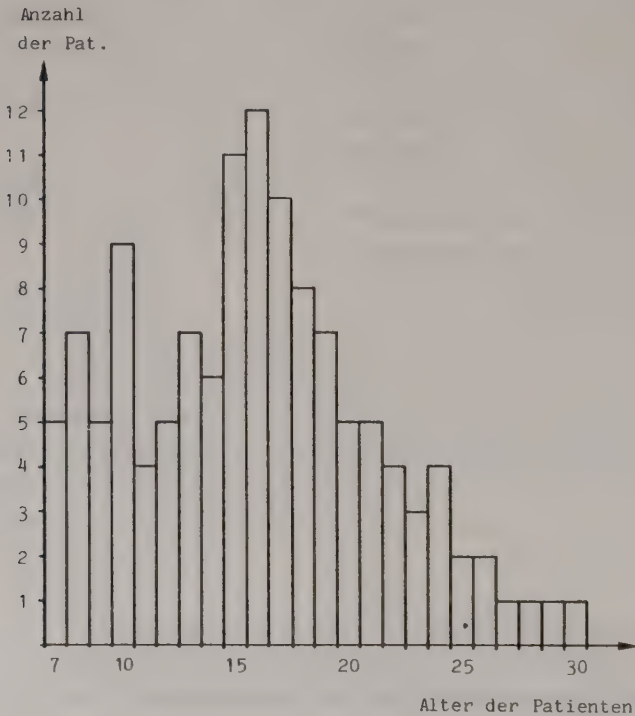


Abb. 1. Altersverteilung

3.1.3 Länge des Beobachtungszeitraumes

Die Beobachtungsdauer bewegte sich zwischen 3 Jahren und 22 Jahren (Abb. 2). Der Mittelwert betrug 4,8 Jahre.

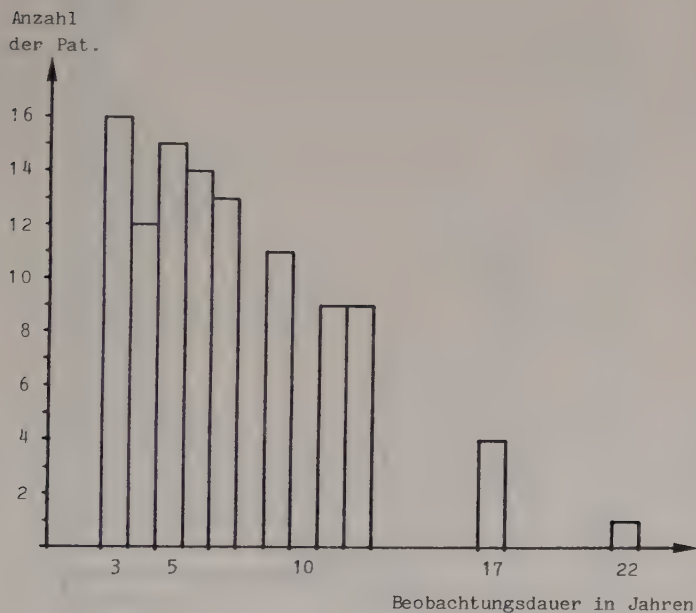


Abb. 2. Beobachtungsdauer

3.1.4 Erstmanifestation der Epilepsie in Relation zum Alter

Im 1. Lebensjahr war die Anzahl der Ersterkrankungen am größten (Abb. 3 u. 3a). Vom 3. zum 4. Lebens-

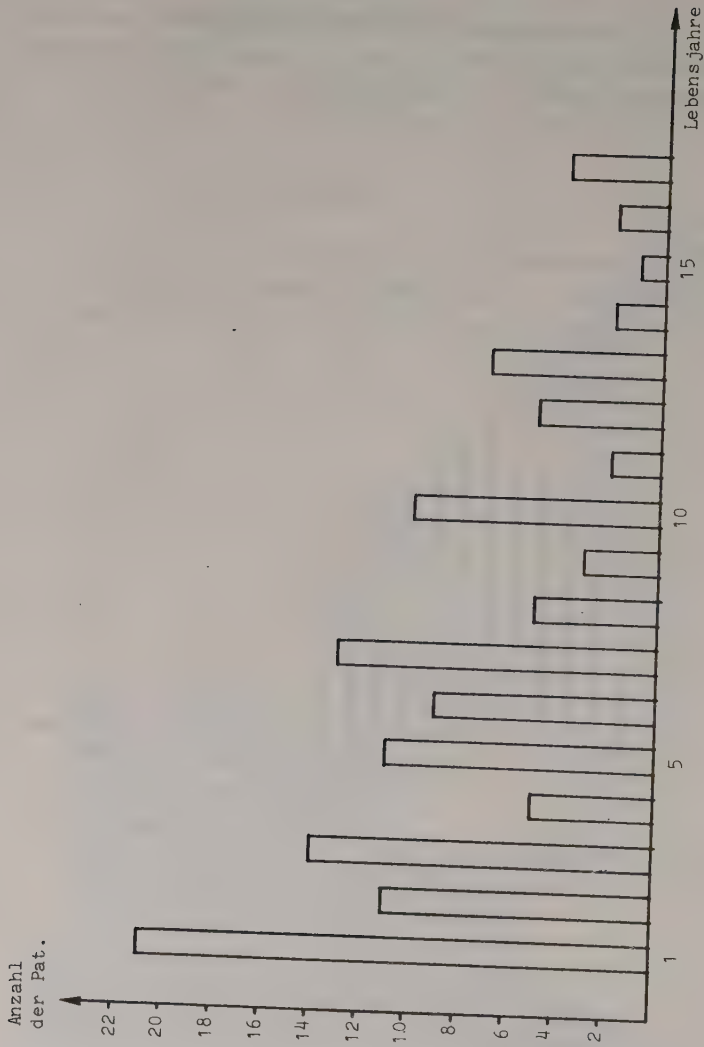


Abb. 3. Häufigkeit der Ersterkrankungen im jeweiligen Lebensjahr

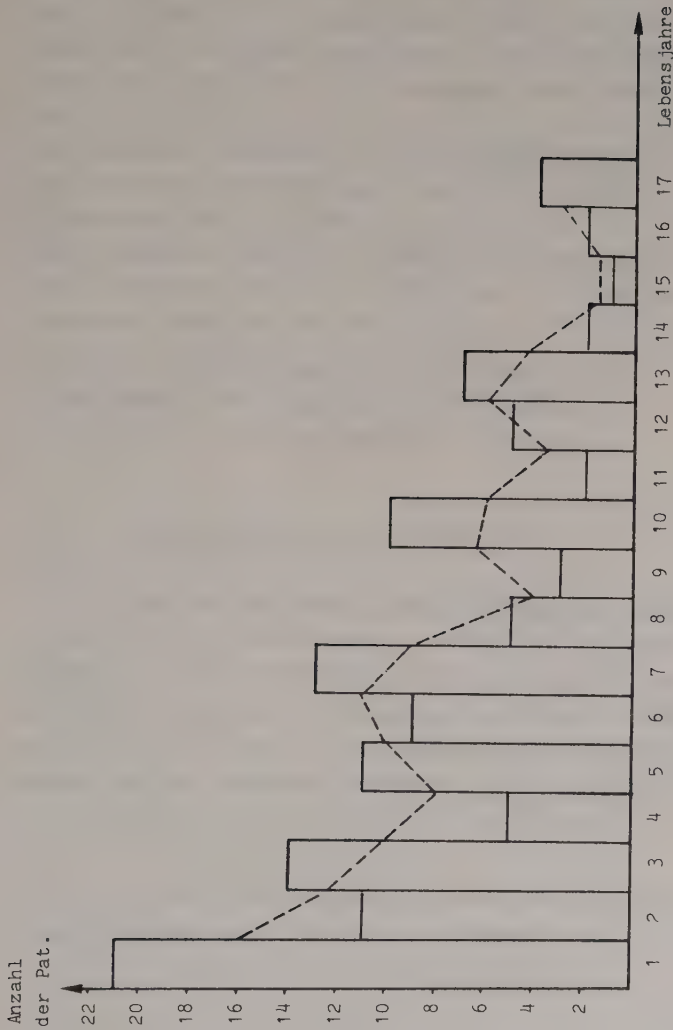


Abb. 3a. Häufigkeit der Erstmanifestationen in den jeweiligen Lebensjahren. Die gestrichelte Linie gibt den Kurvenverlauf nach der Glättung des Säulendiagramms wieder.

jahr nahmen die Erstmanifestationen stark ab. Sie erreichten einen zweiten Gipfel zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr, einen dritten im 10. Lebensjahr, um dann im 11. Lebensjahr wieder abzunehmen. Im 12. und 13. Lebensjahr sowie im 17. Lebensjahr stieg die Zahl der Ersterkrankungen noch einmal an.

Bei 74,2% der Patienten lag der Krankheitsbeginn in der ersten Lebensdekade, bei 25,8% im Alter zwischen 10 und 19 Jahren.

Teilte man die Anzahl der Ersterkrankungen in kürzere Zeitabschnitte auf, so kam man zu folgendem Ergebnis: Ihren ersten Anfall hatten

51 Patienten (42%) zwischen 0 - 4 Jahren,
38 Patienten (32%) zwischen 4 - 8 Jahren,
32 Patienten (26%) zwischen 8 - 16 Jahren.

3.1.5 Klassifikation der Epilepsien

Von den 124 untersuchten Patienten litten 46 an einer generalisierten primären, 26 an einer generalisierten sekundären, 46 an einer partiellen Epilepsie. Weitere 6 Patienten, die an einer Epilepsie mit fokalen wie generalisierten Anfällen erkrankt waren bzw. mit unklaren Angaben, wurden als unklassifizierbar betrachtet. (Tab. 2, S. 18 oben)

Die 118 klassifizierbaren Epilepsien teilten sich folgendermaßen auf (Tab. 3, S. 18 unten):

Art der Epilepsie	N	%
Generalisierte primäre Epilepsie	46	37
Generalisierte sekundäre Epilepsie	26	21
Partielle Epilepsie	46	37
Unklassifizierbare Epilepsie	6	5
Gesamt	124	100

Tab. 2. Einteilung der 124 Patienten nach der Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Art der Epilepsie	N	%
Generalisierte primäre Epilepsie	46	39
Generalisierte sekundäre Epilepsie	26	22
Partielle Epilepsie	46	39
Gesamt	118	100

Tab. 3. Verteilung der klassifizierbaren Epilepsien

3.1.6 Geschlechtsverteilung und Häufigkeit der Epilepsieformen

Von den 58 weiblichen Anfallskranken litten 40% an einer generalisierten primären, 21% an einer generalisierten sekundären, 34% an einer partiellen und 5% an einer unklassifizierbaren Epilepsie. Bei den 66 männlichen Patienten waren 35% an einer generalisierten primären, 21% an einer generalisierten sekundären, 39% an einer partiellen und 5% an einer unklassifizierbaren Epilepsie erkrankt. (Tab. 4)

Art der Epilepsie	♀		♂	
	N	%	N	%
Generalisierte primäre Epilepsie	23	40	23	35
Generalisierte sekundäre Epilepsie	12	21	14	21
Partielle Epilepsie	20	34	26	39
Unklassifizierbare Epilepsie	3	5	3	5
Gesamt	58	100	66	100

Tab. 4. Geschlechtsverteilung

Bei den generalisierten primären Epilepsien überwogen die weiblichen Patienten, bei den partiellen Epilepsien die männlichen Patienten. Dagegen erkrankten männliche und weibliche Patienten gleich häufig an den generalisierten sekundären wie an den unklassifizierbaren Epilepsien.

3.1.7 Therapieergebnisse unterteilt in Gruppen

Die 124 Patienten wurden auf Grund ihres Befindens zum Zeitpunkt der letzten ambulanten bzw. stationären Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt. (s. Tab. 5)

<u>Gruppe I</u>	<u>Gruppe II</u>	<u>Gruppe III</u>
Anfallsfreiheit seit mindestens 2 Jahren	Befinden gebes- sert, aber noch Anfälle	Befinden unverän- dert bzw. ver- schlechtert
64 Patienten (52%)	22 Patienten (17%)	38 Patienten (31%)

Tab. 5. Therapieergebnisse

52% der 124 Patienten waren 2 Jahre und länger anfallsfrei geblieben.

3.1.8 Geschlechtsverteilung in den drei Gruppen

Bei den 64 Patienten in Gruppe I (mindestens 2-jährige Anfallsfreiheit) überwogen deutlich die männlichen Patienten mit 59% gegenüber den weiblichen mit 41%. (Tab. 6 u. Abb. 4)

In der Gruppe II verhielt es sich jedoch umgekehrt. Während in der Gruppe III wieder die männlichen Patienten in der Überzahl waren.

Gruppe	♀		♂	
	N	%	N	%
I	26	41	38	59
II	15	65	8	35
III	17	46	20	54

Tab. 6. Geschlechtsverteilung in den drei Gruppen.
Definition der Gruppen auf S.20

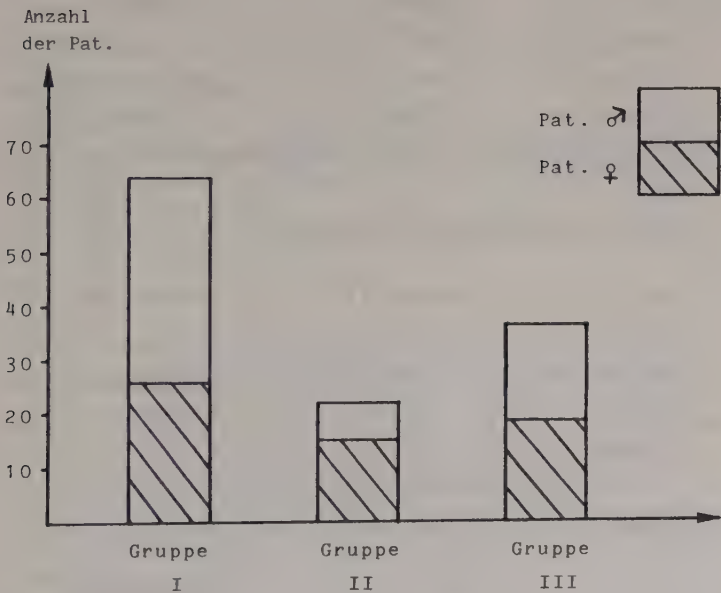


Abb. 4. Graphische Darstellung der Geschlechtsverteilung in den drei Gruppen

3.1.9 Behandlungsergebnisse bei den einzelnen Epilepsieformen (Tab. 7)

Generalisierte primäre Epilepsien: (n=46 Pat.)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
----------	-----------	------------

32 Patienten (70%)	8 Patienten (17%)	6 Patienten (13%)
-----------------------	----------------------	----------------------

Generalisierte sekundäre Epilepsien: (n=26 Pat.)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
----------	-----------	------------

10 Patienten (38%)	3 Patienten (12%)	13 Patienten (50%)
-----------------------	----------------------	-----------------------

Partielle Epilepsien: (n=46 Pat.)

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
----------	-----------	------------

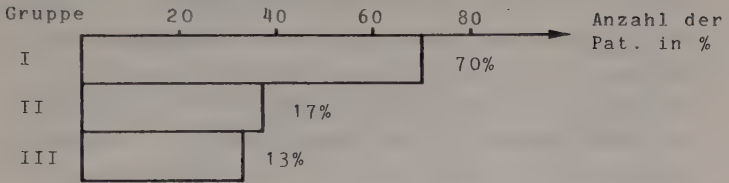
17 Patienten (37%)	11 Patienten (24%)	18 Patienten (39%)
-----------------------	-----------------------	-----------------------

Unklassifizierbare Epilepsien: (n=6 Pat.)

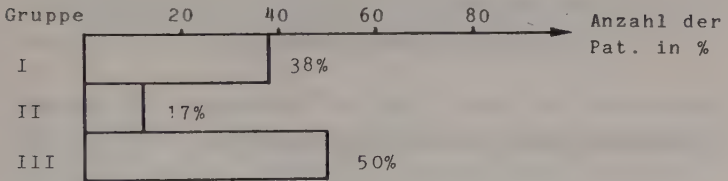
Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
----------	-----------	------------

5 Patienten (83%)	—	1 Patient (17%)
----------------------	---	--------------------

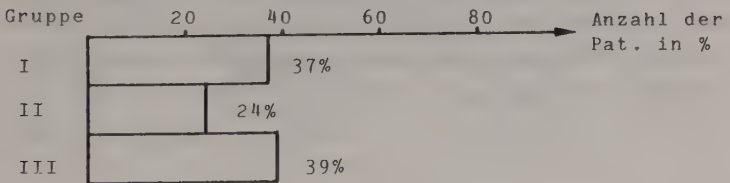
Generalisierte primäre Epilepsien



Generalisierte sekundäre Epilepsien



Partielle Epilepsien



Unklassifizierbare Epilepsien

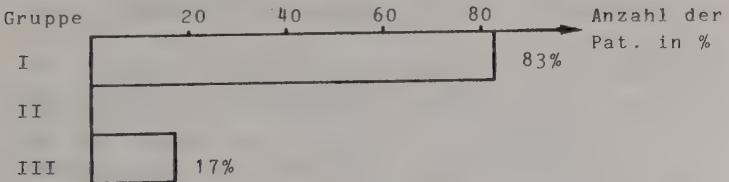


Abb. 5. Therapieergebnisse bei den verschiedenen Epilepsiearten aufgeteilt nach Gruppen

Anfallskranke mit generalisierter primärer Epilepsie sprachen deutlich besser auf die Therapie an als Anfallskranke mit generalisierter sekundärer bzw. partieller Epilepsie. Der prozentuale Anteil an Patienten mit unverändertem bzw. verschlechtertem Befinden betrug bei den generalisierten sekundären Epilepsien 50%, bei den partiellen Epilepsien 39% (Abb. 5).

3.1.10 Aufteilung der Gruppen nach Geschlecht und Epilepsieart (Tab. 8)

Generalisierte primäre Epilepsien:

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
♀	16 Patienten (69,5%)	5 Patienten	2 Patienten
♂	16 Patienten (69,5%)	3 Patienten	4 Patienten

Generalisierte sekundäre Epilepsien:

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
♀	3 Patienten (25%)	2 Patienten	7 Patienten
♂	7 Patienten (50%)	1 Patient	6 Patienten

Tab. 8. Fortsetzung der Tabelle auf S.25

Partielle Epilepsien:

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
♀	5 Patienten (25%)	7 Patienten	8 Patienten
♂	12 Patienten (46%)	4 Patienten	10 Patienten

Tab. 8. Definition der Gruppen s. S. 20

Während die Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten bei den generalisierten primären Epilepsien in den 3 Gruppen ähnlich war, zeigte sich bei den generalisierten sekundären Epilepsien (mit 50% männlicher Pat. gegenüber 25% weiblicher Pat.) ein Überwiegen der männlichen Patienten in Gruppe I. Auch bei den an partieller Epilepsie Erkrankten fand sich ein höherer Anteil an männlichen Patienten mit 2-jähriger Anfallsfreiheit (46% männlicher Pat. gegenüber 25% weiblicher Pat.).

3.1.11 Anzahl der Patienten mit mehrjähriger Anfallsfreiheit zum Zeitpunkt der letzten ambulanten bzw. stationären Untersuchung

Ein zu einer Anfallsfreiheit von 2 Jahren oder mehr führender Therapieerfolg stellte sich bei über der Hälfte der Behandelten ein (Tab. 9). Mit 32% lag auch die Rate der mindestens 5 Jahre lang von einem Anfall verschonten Patienten hoch. Die 10-Jahres-Remissionsrate betrug 10% (n=12 Pat.).

Anfallsfreie Zeit in Jahren	Anzahl der Patienten	%
2 Jahre oder mehr	64	52
3 Jahre oder mehr	56	45
4 Jahre oder mehr	46	37
5 Jahre oder mehr	40	32
6 Jahre oder mehr	25	20
7 Jahre oder mehr	22	18
8 Jahre oder mehr	20	16
9 Jahre oder mehr	16	13
10 Jahre oder mehr	12	10

Tab. 9. Anzahl der Patienten mit mehrjähriger Anfallsfreiheit bei der letzten Kontrolle. Der Berechnung der prozentualen Anteile wurde jeweils die Gesamtheit der beobachteten Kranken (n=124) zugrundegelegt.

3.1.12 Anfallshäufigkeit in den einzelnen Lebensjahren

Der prozentuale Anteil der Patienten, die in den jeweiligen Lebensjahren einen oder mehrere Anfälle hatten, war bei den drei Epilepsiearten unterschiedlich.

Die Patienten mit generalisierter primärer Epilepsie (Abb. 6 oben) hatten die meisten Anfälle in der ersten Lebensdekade und zwar zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr. In der zweiten Lebensdekade war die Anfallshäufigkeit deutlich geringer.

Bei den partiellen Epilepsien (Abb. 6 unten) stieg der Anteil der Patienten mit Anfällen kontinuierlich an und erreichte einen Gipfel jeweils im 10. und im 13. Lebensjahr, um dann wieder abzusinken.

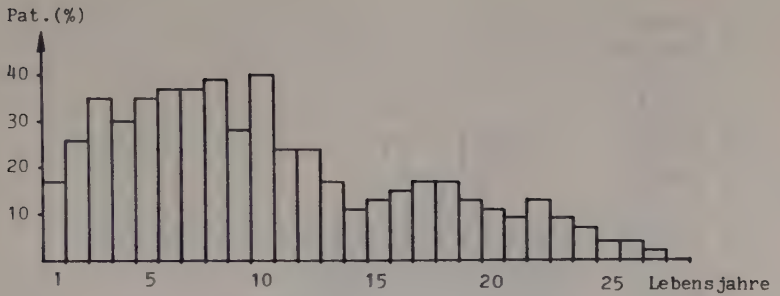


Abb. 6a. Anteil der Patienten (in %) mit Anfällen in den einzelnen Lebensjahren bei den generalisierten primären Epilepsien

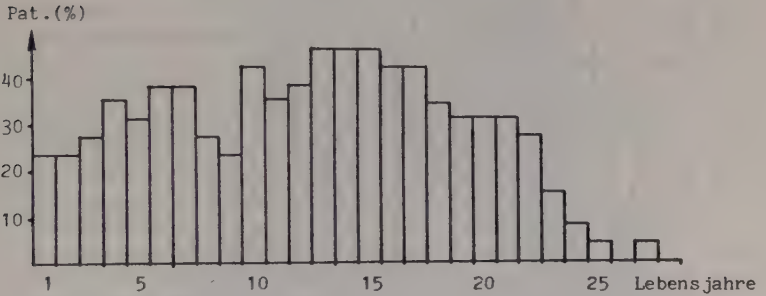


Abb. 6b. Anteil der Patienten (in %) mit Anfällen in den einzelnen Lebensjahren bei den generalisierten sekundären Epilepsien

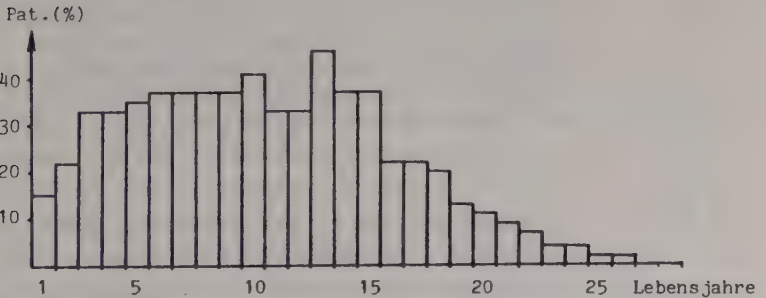


Abb. 6c. Anteil der Patienten (in %) mit Anfällen in den einzelnen Lebensjahren bei den partiellen Epilepsien

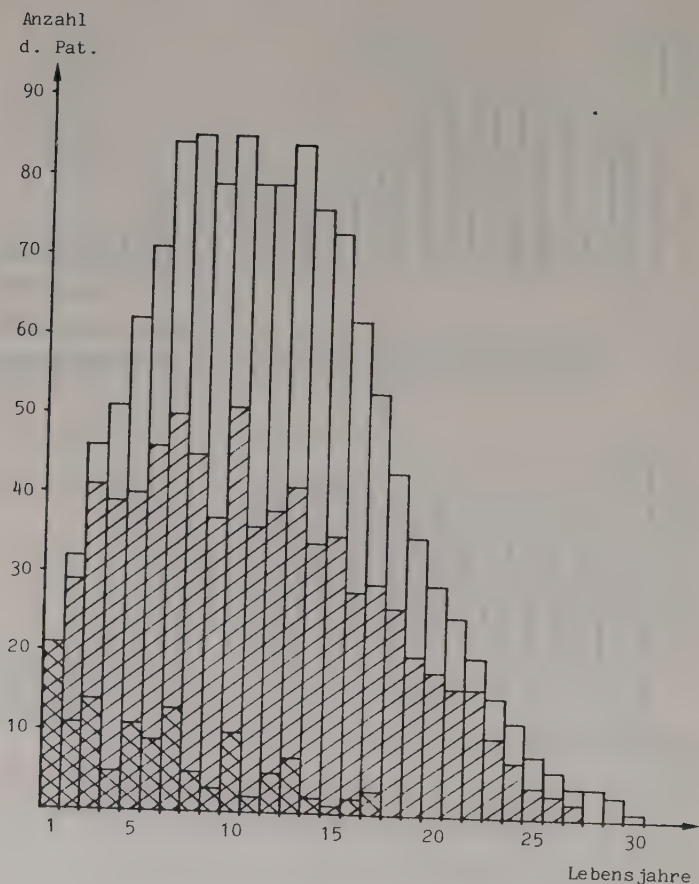


Abb. 8. Die schraffierten Säulen geben die Anzahl der Patienten (in Absolutzahlen) mit Anfällen, die hellen Säulen die Anzahl der Patienten ohne Anfälle in den einzelnen Lebensjahren wieder. Mitdargestellt in Form von doppelt schraffierten Säulen die Anzahl der Erstmanifestationen in den jeweiligen Lebensjahren.

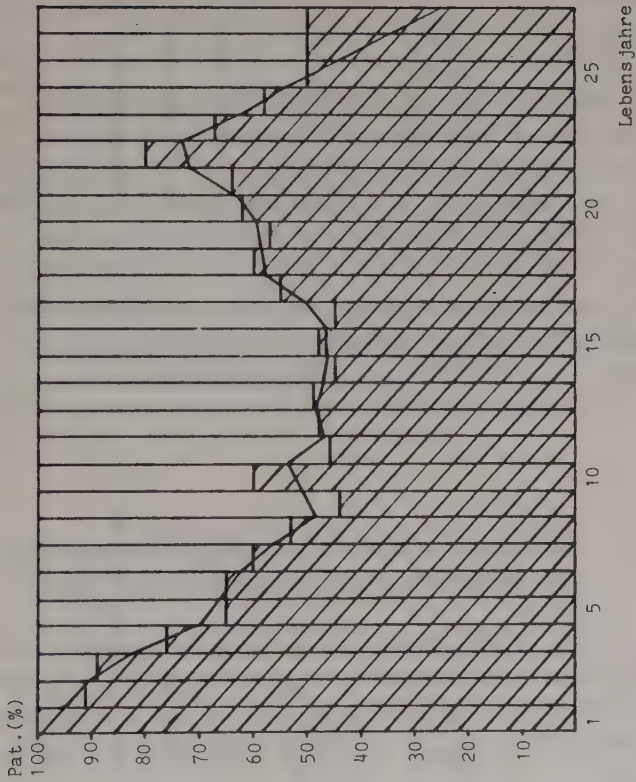


Abb. 7. Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Anfällen (schraffierte Säulen) zu den Patienten ohne Anfälle (helle Säulen) in den jeweiligen Lebensjahren. Die prozentualen Anteile beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl aller beobachteten Patienten.

Die Patienten mit generalisierten sekundären Epilepsien (Abb. 6 mitte) zeigten in ihrer Anfallshäufigkeit eine Periodik, die derjenigen, die man bei der Häufigkeit von Erstmanifestationen findet, glich. Ein relativ hoher Anteil von Patienten mit Anfällen war zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr, im 10. Lebensjahr und zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr zu finden.

Beim Vergleich des prozentualen Verhältnisses von Patienten mit Anfällen zu Patienten ohne Anfälle zeigte sich ein starker Rückgang der Anfallshäufigkeit vom 1. bis zum 9. Lebensjahr (Abb. 7). Bis auf einen kleinen Gipfel im 10. Lebensjahr blieb der prozentuale Anteil der Patienten mit Anfällen bis zum 16. Lebensjahr relativ niedrig. Er stieg dann langsam an und erreichte im 22. Lebensjahr ein hohes Niveau, um dann wieder stark abzusinken. Eine Glättung der Kurve (Abb. 7) verdeutlichte dies.

3.1.13 Zeitspanne zwischen dem Behandlungsbeginn und dem Erreichen der 2-Jahres-Anfallsfreiheit

Für diese Untersuchung wurde überprüft, wie lange es bei den 64 für mindestens zwei Jahre anfallsfreien Patienten gedauert hatte, bis die Behandlung mit Antiepileptika zu einem Verschwinden der Anfälle führte.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: nach weniger als einem Monat frei von Anfällen; Gruppe 2: nach einem bis zwölf Monaten frei von Anfällen; Gruppe 3: nach über einem Jahr frei von Anfällen (Abb. 9).

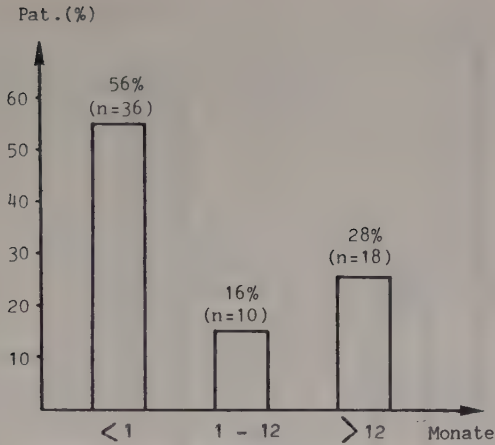


Abb. 9. Anteil der in den drei Zeitabschnitten anfallsfrei gewordenen Patienten bei allen Epilepsieformen

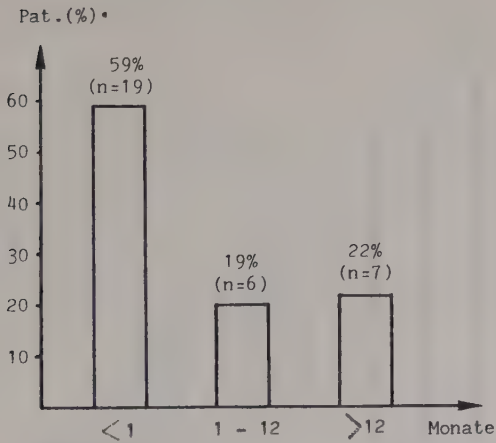


Abb. 10. Anteil der in den drei Zeitabschnitten anfallsfrei gewordenen Patienten bei den generalisierten primären Epilepsien

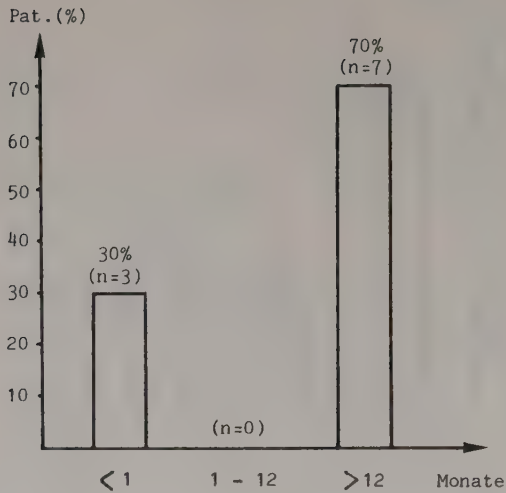


Abb. 11. Anteil der in den drei Zeitabschnitten anfallsfrei gewordenen Patienten bei den generalisierten sekundären Epilepsien

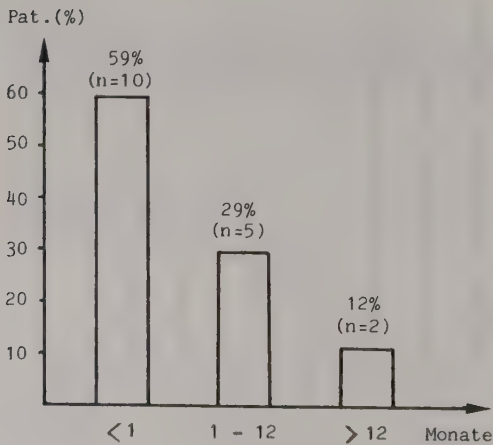


Abb. 12. Anteil der in den drei Zeitabschnitten anfallsfrei gewordenen Patienten bei den partiellen Epilepsien

56% der 64 Patienten waren weniger als einen Monat nach Therapiebeginn anfallsfrei und 16% ein bis zwölf Monate nach Behandlungsbeginn. Bei 28% der Patienten kam es erst nach einem bis sieben Jahren zu einem Sistieren des Anfallsgeschehen.

Unter den länger als zwei Jahre anfallsfrei gewordenen Patienten sprachen die mit einer partiellen Epilepsie auf die Therapie am schnellsten an. 59% waren innerhalb eines Monats anfallsfrei, 29% innerhalb eines Jahres (Abb. 12). 88% der Patienten erreichten während der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn eine anfallsfreie Periode von mindestens 2 Jahren oder länger. Bei zwei Erkrankten dauerte es 2 bzw. 5 Jahre, bis sie keine Anfälle mehr hatten.

Ähnlich günstig war der Therapieerfolg bei den generalisierten primären Epilepsien (Abb. 10). 59% (19 Fälle) erlangten innerhalb eines Monats, 19% (6 Fälle) innerhalb eines Jahres und 22% (7 Fälle) nach einem bis zu drei Jahren Anfallsfreiheit. 78% waren also innerhalb eines Jahres anfallsfrei geworden.

Deutlich schlechter lag das Ergebnis bei den generalisierten sekundären Epilepsien (Abb. 11). Bei nur 30% (3 Fällen) konnte innerhalb eines Monats Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei 70% (7 Fällen) dauerte es über ein Jahr bis zu sieben Jahre.

Von den 5 Patienten mit unklassifizierbarer Epilepsie waren 3 innerhalb eines Monats nach Behandlungsbeginn ohne Anfälle, 2 vier Jahre nach Therapiebeginn.

3.1.14 Absetzen der Antikonvulsiva auf Grund mehr- jähriger Anfallsfreiheit

Bei 13 von 164 Erkrankten (7,9%) wurde die medikamentöse Epilepsiebehandlung nach mehrjähriger Anfallsfreiheit abgesetzt, da man ein weiteres Ausbleiben der Anfälle auch ohne antikonvulsive Therapie erwartete. Aufgegliedert nach Epilepsiearten sah die Verteilung der 13 Patienten folgendermaßen aus:

Generalisierte primäre Epilepsien:	9 Pat.
Generalisierte sekundäre Epilepsien:	1 Pat.
Partielle Epilepsien:	1 Pat.
Unklassifizierbare Epilepsien:	3 Pat.

Die Therapiebeendigung wurde nach:

2 Jahren bei 1 Patienten
3 Jahren bei 2 Patienten
4 Jahren bei 2 Patienten
5 Jahren bei 4 Patienten
6 Jahren bei 2 Patienten
8 Jahren bei 2 Patienten

vorgenommen. Der Mittelwert betrug 4,8 Jahre.

Alle 13 Patienten waren bis zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle anfallsfrei geblieben.

Der Zeitraum zwischen der Beendigung der medikamentösen Behandlung und der letzten Kontrolle betrug:

1/2 Jahr bei 3 Patienten
1 Jahr bei 1 Patienten
2 Jahre bei 4 Patienten
3 Jahre bei 2 Patienten
5 Jahre bei 3 Patienten

Der Mittelwert war 2,4 Jahre.

3.2 Medikation

Die 124 Patienten wurden während der gesamten Beobachtungszeit mit den in Abschnitt 2.3 aufgeführten Antiepileptika behandelt.

3.2.1 Dauer und Häufigkeit der Verordnung

Die Anzahl der Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt wurden, das kürzeste und das längste Behandlungsintervall (in Monaten gerechnet) und der Mittelwert der Behandlungsdauer waren sehr unterschiedlich (Tab. 10).

Da die folgenden Präparate pharmakologisch gleichartige Substanzen enthielten, wurden sie zu Gruppen zusammengefaßt und gemeinsam ausgewertet.

Zentropil

Phenhydantoin

Epanutin

Phenytoin

Citrullamon

Valium

Rivotril

Benzodiazepine

Mogadan

Suxinutin

Petnidan

Ethosuximid

Pyknolepsin

Luminal

Phenobarbital

Phenaemal

Ergenyl

Convulex

Valproat

Medikamente	Anzahl d. Pat.	kürzestes Intervall (Monate)	längstes Intervall (Monate)	Mittel- wert (Monate)
Primidon	80	1	158	54
Phenytoin	64	1	134	37
Ethosuximid	38	1	150	53
Carbamazepin	37	1	141	34
Valproat	35	1	69	27
Barbexaclon	19	1	134	40
Benzodiazepine	22	1	49	23
Apydan	11	8	139	84

Tab. 10. Dauer und Häufigkeit der Verordnung von Medikamenten, die mehr als 10 Patienten verabreicht wurden.

8 Antiepileptika wurden bei weniger als 10 Kranken verordnet (Tab. 11.). Folgende nur einmal verabreichte Medikamente blieben unberücksichtigt; Bagrosin, Comitiadon, Tridione.

Primidon war das am häufigsten verordnete Antiepileptikum, gefolgt von Phenytoin und Ethosuximid (Abb. 14). Die beiden erstgenannten Substanzen wurden 64% und 52% der Patienten verordnet, die dritte 31% der Kranken.

Bei den Mittelwerten der Verordnungsdauer (Abb. 13) lag dagegen Apydan mit 84 Monaten durchschnittlicher Verabreichungszeit an der Spitze. Es folgten Primidon mit 54 Monaten und Ethosuximid mit 53 Monaten.

Medikamente	Anzahl d. Pat.	kürzestes Intervall (Monate)	längstes Intervall (Monate)	Mittel- wert (Monate)
Phenobarbital	7	1	24	11
Zentronal	6	3	90	48
Mesuximid	5	1	139	39
Antisacer comp.	4	18	96	46
Mesantoin	4	2	70	21
Comital	2	2	36	19
Ospolot	2	18	41	30
Anti-Kihn	2	15	93	54

Tab. 11. Antiepileptika, die weniger als 10 Kranken verabreicht wurden

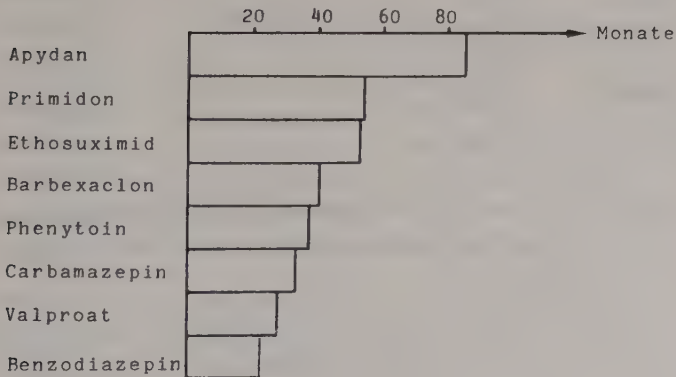


Abb. 13. Mittelwerte der Verordnungsdauer

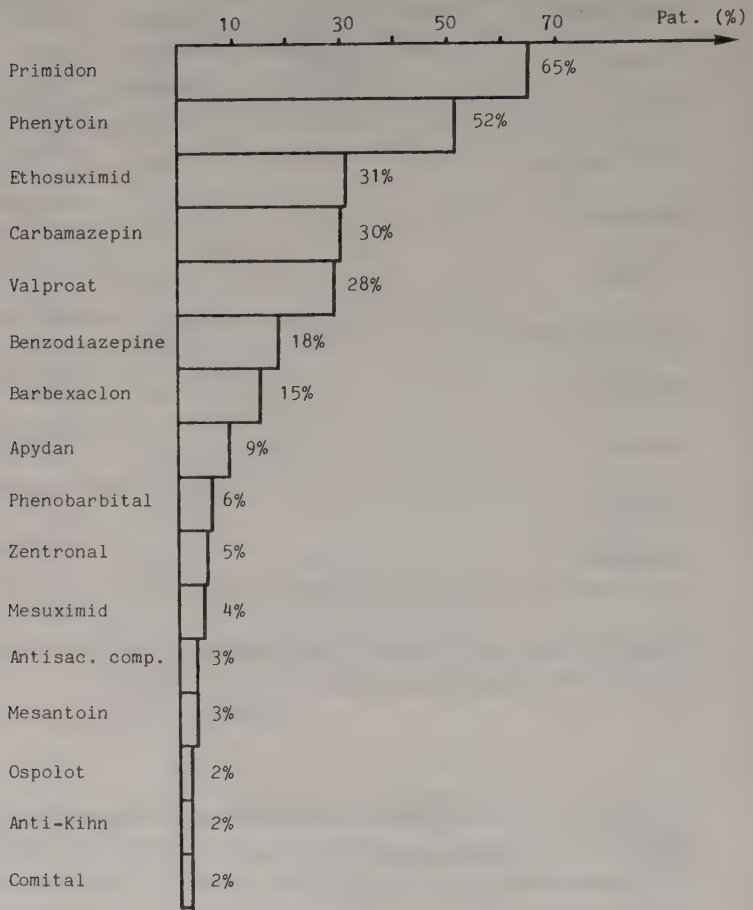


Abb. 14. Prozentuale Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Antiepileptika bei 124 Patienten (=100%)

3.2.2 Antiepileptika mit denen eine mindestens
zweijährige Anfallsfreiheit erzielt wurde

Mit folgenden Medikamenten konnte bei 64 Patienten eine zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle zwei Jahre und länger während anfallsfreie Periode erreicht werden.

Mylepsin	Tegretal
Liskantin	Petnidan
Phenhydan	Suxinutin
Zentropil	Ergenyl
Epanutin	Convulex
Mesantoin	Luminaletten
Antisacer comp.	Maliasin
Apydan	

Die Präparate wurden für Tab. 12 und 13 folgendermaßen zusammengefaßt und ausgewertet:

Luminaletten			
Maliasin	Barbiturate		
Mylepsin			
Liskantin	Primidone		
Epanutin			
Phenhydan		Apydan	Bromide
Zentropil	Hydantoine	Antisacer comp.	
Mesantoin			
Petnidan			
Suxinutin	Succinimide		
Tegretal	Carbamazepin		
Ergenyl			
Convulex	Valproat		

Anti- epileptika	Gesamtzahl d. Verord.	anfalls- freie Pat.	% der an- fallsfr. Pat.
Primidon	80	30	37,5
Bromide	15	4	26,6
Succinimide	38	10	26,3
Valproat	34	8	23,5
Barbiturate	26	3	11,5
Hydantoine	68	6	8,8
Carbamazepin	37	3	8,1

Tab. 12. Häufigkeit der Medikamentenverordnung und Anzahl der mindestens zwei Jahre anfallsfreien Patienten

Bezogen auf die Gesamtzahl der Verordnungen von Primidon während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde mit diesem Medikament das beste Ergebnis erzielt (Tab. 12). 37,5% der damit behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 2 Jahre und mehr anfallsfrei geblieben. Die Hydantoine und Carbamazepin schnitten mit 8,8% bzw. 8,1% anfallsfrei gewordener Patienten am ungünstigsten ab.

3.2.3 Therapieerfolge der Medikamente bei den verschiedenen Epilepsieformen

Art der Epilepsie	Anfalls- freie Pat.	Therapie mit:					Anzahl d. Kombi-		
		Barbit.	Primid.	Hydant.	Succin.	Brom.	Carbam.	Valpr.	nationstherapien
gen. prim. Epilepsie	32	1	13	2	10	2	1	3	5
gen. sek. Epilepsie	10	0	6	2	0	1	0	0	4
partielle Epilepsie	17	2	8	1	0	1	2	4	3
unklassif. Epilepsie	5	0	3	1	0	0	0	1	0
Gesamt	64	3	30	6	10	4	3	8	12

Tab. 13. Übersicht über die Antiepileptika, mit denen die Patienten für mindestens 2 Jahre anfallsfrei wurden, aufgeteilt nach den einzelnen Epilepsiearten.

Wie aus Tab. 13 zu ersehen ist, konnte der angestrebte Behandlungserfolg bei 52 Kranken mit nur einem Präparat erreicht werden. Bei 12 Kranken war dies jedoch nur durch die gleichzeitige Verordnung mehrerer Medikamente möglich (Kombinationstherapie).

Bei 84% der Patienten mit generalisierter primärer Epilepsie und bei 82% der partiellen Epilepsien konnte man sich auf eine Monotherapie beschränken. Jedoch war dies nur bei 60% der generalisierten sekundären Epilepsien möglich.

3.2.4 Therapieergebnisse bei der Behandlung mit Primidon in Bezug auf Gruppenverteilung und Epilepsieform

Da es sich bei Primidon um die am häufigsten verordnete und die therapeutisch erfolgreichste Substanz handelte, wurden bei diesem Medikament noch eingehendere Untersuchungen durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle wurden 65 Patienten mit Primidon behandelt (Tab. 14). Von den 30 Patienten, die mit dieser Therapie anfallsfrei wurden, litten 13 an einer generalisierten primären Epilepsie, 6 an einer generalisierten sekundären Epilepsie, 8 an einer partiellen Epilepsie und 3 an einer unklassifizierbaren Epilepsie.

Bei 15 der 65 Patienten hatte sich das Befinden während der Primidontherapie gebessert, bei 20 Patienten war es gleich geblieben bzw. hatte es sich verschlechtert.

Die längste anfallsfreie Zeit betrug 17 Jahre. Im Durchschnitt blieben die Patienten 6,8 Jahre anfallsfrei.

Art der Epilepsie	Gesamtzahl der Primidonverord- nungen	Anfallsfreiheit seit mindestens 2 Jahren	Befinden ge- bessert, aber noch Anfälle	Befinden gleich- bleibend bzw. verschlechtert
Gen. prim. Epilepsie	19	13	6	2
Gen. sek. Epilepsie	14	6	2	6
Partielle Epilepsie	28	6	2	6
Unklassif. Epilepsie	4	3	0	0
Gesamt	65	30	15	20

Tab. 14. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle mit Primidon behandelt wurden, aufgeteilt nach Epilepsieform und Gruppenzugehörigkeit.

3.2.5 Medikamentenunverträglichkeit

Folgende Medikamente wurden wegen Nebenwirkungen abgesetzt:

Phenytoin:	bei 16 von 68 Patienten	(=23,5%)
Carbamazepin:	bei 5 von 37 Patienten	(=13,5%)
Ethosuximid:	bei 1 von 38 Patienten	(= 2,6%)
Mesuximid:	bei 1 von 5 Patienten	(=20,0%)
Barbexaclon:	bei 2 von 19 Patienten	(=10,5%)
Valproat:	bei 4 von 34 Patienten	(=11,7%)
Primidon:	bei 3 von 80 Patienten	(= 3,7%)

Die Untersuchung ergab, daß bei 32 Patienten, das sind 26% aller Kranken, ein Antikonvulsivum wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden mußte. Von 342 Verordnungen insgesamt mußte bei 9,3% die Medikation wegen auftretender Nebenwirkungen geändert werden.

4. D I S K U S S I O N

4.1 Relative Häufigkeit der einzelnen Epilepsiearten

Bei der Analyse ihrer 6000 ambulanten Patienten nach der internationalen Nomenklatur kamen Gastaut und Mitarbeiter (Gastaut e.a. 1975) zu 1409 (23,5%) nicht klassifizierbaren. Die verbleibenden 4591 teilten sich folgendermaßen auf:

Art der Epilepsie	Kinder bis 15 Jahre	Jugendl. ab 15 J. und Erwachsene
gen. prim. Epilepsie	37,5%	20,4%
gen. sek. Epilepsie	17,5%	1,9%
partielle Epilepsie	45,0%	77,7%
Gesamt	100,0%	100,0%

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 6 der 124 Kinder und Jugendlichen (=5%) die Epilepsie nicht klassifiziert werden (s. 3.1.5).

Von den 118 übrigen Patienten litten 39% an einer generalisierten primären, 22% an einer generalisierten sekundären und 39% an einer partiellen Epilepsie.

Verglichen mit Gastauts Prozentangaben bei Kindern bis zu 15 Jahren brachten die eigenen Auswertungen ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Häufigkeit der klassifizierbaren Epilepsiearten. Bei Gastaut war jedoch der Anteil der nichtklassifizierbaren Epilepsien fünfmal so groß wie bei unseren Kranken. Das könnte daran liegen, daß die Behandlungsunterlagen für die vorliegende Arbeit die Aufzeichnung mehrerer Jahre beinhalteten und außerdem relativ detailliert und ausführlich waren. Gastaut

dagegen wertete alle ihm zugänglichen Fälle aus, also auch solche, die sich nur kurzfristig in seiner Behandlung befanden.

In einigen Langzeitstudien liegt die Zahl der unklassifizierbaren Epilepsien noch wesentlich niedriger (0,4% der Fälle bei Okuma, 1978; 3,5% der Fälle bei Kitagawa, 1981) als in der eigenen Untersuchung.

4.2 Behandlungsergebnisse

Um die Jahrhundertwende standen nur die Bromide für die medikamentöse Therapie der Epilepsie zur Verfügung. Die Literaturangaben aus dieser Zeit zum Thema "mehrjährige Anfallsfreiheit" bewegen sich zwischen zwei und zehn Prozent (Volland 1908, 2 - 3%; Habermaas 1901, 10,3%).

Die Chance, auf medikamentösem Wege Anfallsfreiheit zu erzielen, war praktisch genauso groß wie die Wahrscheinlichkeit einer Spontanheilung. Laut Uchimura (1952) wurden 7,8% von 269 Epileptikern ohne Behandlung anfallsfrei.

Der Bericht von Habermaas ist einer der frühesten über den Verlauf von kindlichen Epilepsien. Dreiviertel seiner Patienten waren im Kindes- und Jugendalter erkrankt. Er selbst führte das schlechte Behandlungsergebnis zum Teil auch auf die Tatsache zurück, daß seine Kranken hauptsächlich Anstaltsinsassen waren, es sich also meist um "veraltete und durch psychische Störungen komplizierte Fälle" handelte.

Rodin (Rodin 1968) hat einen Überblick über die in der Literatur bis zum Jahre 1951 gefundenen Werte mehrjähriger Anfallsfreiheit bei Kindern gegeben (Tab. 15).

	Mindestdauer der Anfallsfreiheit in Jahren	Anzahl unter- suchter Patien- ten	%
Wilkins 1937	1	200	23
Lennox 1960	1,5	680	24
Clemmesen u. Moltke 1935	2	76	33
Monrad 1923	3	43	28
Monrad 1932	3	84	50
Faxén 1935	3	95	15
Bridge 1949	5	472	17

Tab. 15.

Die Ergebnisse (Tab. 15) stammen alle aus einer Zeit, in der hauptsächlich Phenobarbital und ab 1938 Diphenylhydantoin zur antiepileptischen Therapie verwendet wurden. Sieht man von Monrads gutem Behandlungsergebnis in seiner Studie von 1932 ab (50% der Patienten 3 Jahre anfallsfrei), wurde bei 15 bis 33 Prozent der Kinder Anfallsfreiheit erzielt, durchschnittlich bei 23 Prozent der Behandelten.

Ab den fünfziger Jahren waren dann die wichtigsten pharmakologischen Voraussetzungen für eine differenzierte antikonvulsive Therapie geschaffen (Niedermeyer 1974), die durch die Einführung des Carbamazepins Anfang 1960 und des Valproats zu Beginn der siebziger Jahre noch erweitert wurden. Seitdem finden sich in der Literatur günstigere Angaben zur Therapieprognose der kindlichen Epilepsie als vor der Ära der modernen Antiepileptika.

Kiørboe (Kiørboe 1961) erreichte bei 41% von 136 Patienten und Lundervold (Lundervold e.a. 1962) bei 32 von 100 Erkrankten eine Anfallsfreiheit von mindestens einem Jahr. 1964 berichtete Lundervold von Untersuchungen an 78 Patienten. 55% davon waren zwei Jahre anfallsfrei geblieben. Diese auffallend unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb von 2 Jahren bei ein und dem selben Autor führte Rodin auf die unterschiedliche Patientenauswahl und die verschiedenen Auswertungsmethoden in den beiden Studien zurück.

Trolle (Trolle 1961) kam zu der Überzeugung, daß Kinder die beste Prognose bei der Epilepsiebehandlung hätten, während sich die Aussichten bei Erwachsenen bis zum fünfzigsten Lebensjahr sukzessive verschlechterten. Von 141 anfallskranken Kindern unter 15 Jahren wurden 50% für ein Jahr anfallsfrei, bei 31% konnte das Befinden gebessert werden während es sich bei 19% nicht änderte bzw. verschlechterte. In der Altersgruppe von 15 - 29 Jahren konnte dagegen nur bei 29% von 183 Patienten und bei den 30 - 49-jährigen bei 27% von 146 Patienten eine Anfallsfreiheit von einem Jahr erzielt werden.

Kugler (Kugler 1968) fand bei 82 an Epilepsie erkrankten Kindern, die durchschnittlich 7 Jahre beobachtet worden waren, 33% mit Anfallsfreiheit von mindestens 2 Jahren.

In der Studie von Groh (Groh 1975) blieben von 565 erkrankten Kindern 72% für mindestens 3 Jahre ohne Anfälle.

Ohtahara (Ohtahara e.a. 1977) berichtete, daß von 327 Kindern, die 5 Jahre beobachtet worden waren, 79,5% mindestens 3 Jahre anfallsfrei geblieben waren. Bei 26,2% hatte sich der Krankheitsverlauf gebessert, bei 5,5% war er gleichgeblieben bzw. hatte er sich

verschlechtert.

In einer prognostischen Verbundstudie von sieben neuropsychiatrischen und drei pädiatrischen Kliniken über Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern kamen Okuma und Mitarbeiter (Okuma e.a. 1978) bei 747 Kindern, die 5 Jahre beobachtet worden waren zu folgendem Resultat:

bei 75,9% der kindlichen Patienten war eine Anfallsfreiheit von 3 Jahren erzielt worden, bei 19,6% hatte sich das Befinden gebessert, bei 4,4% blieb es unverändert bzw. hatte es sich verschlechtert.

Bei den Erwachsenen waren 68% bei einem fünfjährigen Beobachtungsverlauf für drei Jahre anfallsfrei geblieben.

Die Remissionsrate der beobachteten Kinder, die alle vor dem zehnten Lebensjahr erkrankt waren, lag also höher als bei den erwachsenen Patienten.

Annegers (Annegers e.a. 1979) kam in seiner Untersuchung zu dem Schluß, daß ein Erkrankungsalter bis zu zwanzig Jahren prognostisch besonders günstig sei.

Für die vorliegende Arbeit wurde das Befinden von 124 Patienten, deren Erstmanifestationsalter zwischen dem ersten und dem siebzehnten Lebensjahr lag, zum Zeitpunkt der letzten ambulanten bzw. stationären Kontrolle beurteilt. Die Beobachtungsdauer betrug mindestens zwei Jahre im Durchschnitt jedoch 4,8 Jahre.

Die Auswertungen erbrachten folgende Ergebnisse: 52% der Patienten waren seit mindestens zwei Jahren anfallsfrei geblieben, bei 17% hatte sich das Befinden gebessert, bei 31% war es unverändert bzw. es hatte sich verschlechtert (s. 3.1.7).

Über die Hälfte der Patienten, deren Durchschnitts-

alter zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 15,8 Jahre betrug, war also seit mindestens zwei Jahren ohne Anfälle geblieben. Dieses relativ günstige Ergebnis liegt über dem von Kugler, erreicht jedoch nicht die Werte von Groh, Ohtahara und Okuma e.a.. Es bestätigt sich jedenfalls nicht die pessimistische Auffassung Rodins, eine Epilepsie sei um so schwieriger zu therapieren, desto früher sie begonnen habe (Rodin 1968). Nach Groh's Auffassung liegt ein den Therapieerfolg wesentlich beeinflussender Faktor in der Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme bzw. in deren Überwachung. Eltern von Anfallskindern zeigten eine bessere Motivation zur Langzeittherapie als erwachsene Patienten (Trolle 1961), deren Nachlässigkeit dann unter anderem auch, wie Untersuchungen von Lund (Lund e.a. 1964) gezeigt haben, in stark schwankenden Serumkonzentrationen der Antiepileptika erkennbar wurde. Seine günstigen Behandlungsergebnisse führt Groh zum Teil auch auf eine "engmaschige Patientenkontrolle" zurück. Ambulante Patienten, die das zuletzt vereinbarte Kontrollintervall erheblich überschritten, wurden schriftlich zu einer neuerlichen Untersuchung eingeladen.

Wahrscheinlich beruhen die unterschiedlichen Urteile und Prognosen zum Teil auf der ungenügenden Berücksichtigung der Ätiologie der Epilepsie, weil viele Autoren nur von phänomenologischen Gesichtspunkten ausgehend primär generalisierte und sekundär generalisierte Anfallsformen unterscheiden.

Die Behandlungsergebnisse der eigenen Untersuchung bei den einzelnen Epilepsiearten (s. 3.1.9) sahen folgendermaßen aus:

Bei den Fällen mit generalisierter primärer Epilepsie konnte man mit 70% anfallsfreier, 17% gebesserter und 13% im Befinden unveränderter bzw. verschlechterter

Patienten ein deutlich günstigeres Ansprechen auf die Therapie feststellen als bei den Fällen mit generalisierter sekundärer oder partieller Epilepsie. Bemerkenswert war, daß bei den generalisierten sekundären Epilepsien fast der gleiche Prozentsatz anfallsfreier Patienten (37%) wie bei den partiellen Epilepsien (38%) erreicht wurde. Doch im Hinblick auf 50% unveränderter bzw. verschlechterter Fälle und 12% gebesserter Fälle nahmen die generalisierten sekundären Epilepsien einen ungünstigeren Verlauf als die partiellen Epilepsien mit 39% unveränderter bzw. verschlechterter und 24% gebesserter Fälle.

Epilepsien unklassifizierbaren Typs zeigten eine auffallend positive Entwicklung mit über dreiviertel anfallsfreien Patienten, wobei aber die geringe Gesamtzahl an Fällen berücksichtigt werden muß.

Kugler (Kugler 1975) bezeichnete die Prognose der generalisierten primären Epilepsien als günstig, die der partiellen als weniger günstig, und die der generalisierten sekundären Epilepsien als am ungünstigsten. Auch Oller-Daurella (1976, 1977) fand deutlich bessere Behandlungserfolge bei den generalisierten primären Epilepsien als bei den anderen Epilepsieformen.

Trolle (1961), Frantzen (1961), Juul-Jensen (1963), Yahr e.a. (1959), Mc Naughton (1963) und Rodin (1972) berichteten übereinstimmend von ungünstigeren Krankheitsverläufen bei den partiellen Epilepsien.

Doch die noch vor einigen Jahren als "therapiefeindlich" (Scheffner e.a. 1977, Doose 1976) bezeichneten West- und Lennox-Syndrome, die zu den generalisierten sekundären Epilepsien zählen, lassen sich nach Ansicht mehrerer Autoren (Janz 1978, Okuma 1978, Diehl 1982) heute in etwa 35% der Fälle zur Anfallsfreiheit bringen.

Die gute Prognose der unklassifizierbaren Epilepsien wurde von Oller-Daurella (Oller-Daurella e.a. 1972) bestätigt.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch untersucht, ob geschlechtsspezifische Unterschiede beim Ansprechen auf die antiepileptische Therapie feststellbar waren. Der Prozentsatz der männlichen Patienten mit zweijähriger Anfallsfreiheit lag mit 59% höher als der der weiblichen Patienten mit 41% (s. 3.1.8).

Während die prozentuale Verteilung der an einer generalisierten primären Epilepsie erkrankten männlichen und weiblichen Patienten, bei denen Anfallsfreiheit erzielt worden war, gleich groß war, überwog bei den generalisierten sekundären Epilepsien die Anzahl der männlichen Patienten mit zweijähriger Anfallsfreiheit (50%) gegenüber der der weiblichen Patienten (25%). Auch bei den an einer partiellen Epilepsie Erkrankten fand sich ein größerer Anteil an männlichen Patienten mit zweijähriger Anfallsfreiheit (48% männlicher gegenüber 25% weiblicher Patienten).

Kugler (Kugler 1977) registrierte bei seinen Untersuchungen ebenfalls ungünstigere Verläufe bei weiblichen Patienten. Die Zahl der ungebesserten Fälle war um ein Sechstel größer und der Anteil der Fälle mit über zwei Jahren Anfallsfreiheit lag um 50% niedriger als bei den männlichen Patienten.

Rodin (Rodin 1968) fand bei weiblichen Patienten eine Tendenz zu ungünstigeren Krankheitsverläufen. Sie war jedoch statistisch nicht signifikant.

4.3 Zusammenhang zwischen Anfallsfreiheit und Beobachtungsdauer

Rodin (Rodin 1972) war zu der Überzeugung ge-

langt, daß die Wahrscheinlichkeit einer mehrjährigen Anfallsfreiheit zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt sich umgekehrt proportional zur Dauer der Beobachtungsperiode verhalte. Zur Argumentation zog er eine Studie von Bridge (Bridge 1949) heran, die auf der Untersuchung von 472 Patienten mit Epilepsie des Kindesalters basierte. Bei 34% bestand eine mindestens dreijährige, bei 17% eine mindestens fünfjährige Anfallsfreiheit (Tab. 16).

Dauer der Anfallsfreiheit	Zahl der Patienten	%
1 Monat o. mehr	264	56
6 Monate o. mehr	218	46
2 Jahre o. mehr	161	34
3 Jahre o. mehr	134	28
4 Jahre o. mehr	101	21
5 Jahre o. mehr	81	17

Tab. 16. Dauer der Anfallsfreiheit von 472 an Epilepsie erkrankten Kindern nach einer Untersuchung von Bridge (1949).

Bei Rodins (Rodin 1972) eigenen Untersuchungen betrug der Anteil der Patienten mit fünfjähriger Anfallsfreiheit 17%, der mit zehnjähriger Anfallsfreiheit 7%. Auch Lennox (Lennox 1960), Juul-Jensen (Juul-Jensen 1964 a, 1964 b, 1968) und Millo (Millo 1977) waren zu Ergebnissen gelangt, die die Beobachtung von Rodin bestätigten.

Kugler (Kugler 1977) berichtete, daß von 150 Epileptikern zwei Drittel ein bis zwei Jahre, 45% drei Jahre, aber nur 10% zehn Jahre anfallsfrei blieben.

Zu vollkommen gegensätzlichen Ergebnissen kamen Okuma und Mitarbeiter (Okuma e.a. 1978) in ihrer Verbundstudie mehrerer japanischer Kliniken. Sie fanden in den auf zehn Jahre angelegten Untersuchungen einen größeren Anteil anfallsfreier Patienten (68%), als in den auf fünf Jahre angelegten (67%). Bei einer eingehenderen Betrachtung stellte sich jedoch heraus, daß sich die 5-Jahres-Studie von der 10-Jahres-Studie in der Zusammensetzung der Patienten und damit auch in der Zusammensetzung der Epilepsieformen deutlich unterschied. Außerdem wurde der Begriff Anfallsfreiheit von Okuma anders definiert als von Rodin.

In der vorliegenden Arbeit erreichten 52% der Patienten eine Anfallsfreiheit von mindestens zwei Jahren, 32% von mindestens fünf Jahren und 10% von mindestens zehn Jahren (s. 3.1.11). Die eigenen Untersuchungen bestätigen die Auffassung Rodins, daß die Aussicht anfallsfrei zu bleiben mit der Anzahl der anfallsfreien Jahre abnimmt.

4.4 Erstmanifestationsalter

Etwa zwei Drittel der Epilepsien treten zum ersten Mal im Kindes- und Jugendalter auf. Kugler (Kugler 1977) gibt als Prädilektionszeiten die frühe Kindheit, den Zeitabschnitt vor der Pubertät, sowie das Alter zwischen 18 und 21 Jahren an. Er fand (Kugler 1968), daß erste epileptische Anfälle häufig im 1. Lebensjahr, zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr und dem 10. und 13. Lebensjahr auftraten.

Lerique (Lerique e.a. 1963), Doose (Doose e.a. 1965) und Holowach (Holowach 1972) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Fritsch (Fritsch 1985) stellte in ihrer Untersuchung fest, daß die meisten Ersterkrankungen im 1. Lebens-

jahr auftraten. Bis zum 5. Lebensjahr ging die Anzahl der Erstmanifestationen kontinuierlich zurück. Weitere Gipfel zeigten sich um das 6. und im 15. Lebensjahr, sowie ein Anstieg der Ersterkrankungen ab dem 17. Lebensjahr.

In der eigenen Arbeit wurde die größte Anzahl der Ersterkrankungen im 1. Lebensjahr registriert. Vom 3. zum 4. Lebensjahr nahmen die Erstmanifestationen stark ab. Sie erreichten einen zweiten Gipfel zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr, einen dritten im 10. Lebensjahr, um dann im 11. Lebensjahr wieder abzunehmen. Im 12. und 13. Lebensjahr sowie im 17. Lebensjahr war wieder eine Zunahme der Ersterkrankungen festzustellen (s. 3.1.4). Die eigenen Beobachtungen stimmen also mit den Angaben der anderen Autoren zu den Prädilektionszeiten der Ersterkrankungen im Kindes- und Jugendalter überein.

4.5 Zeit zwischen dem Beginn der medikamentösen Therapie und dem Erreichen der 2-Jahres-Anfallsfreiheit

Fukuyama (Fukuyama 1963) untersuchte bei 243 von 801 Patienten, die durch medikamentöse Therapie anfallsfrei geworden waren, wieviele Monate zwischen Behandlungsbeginn und dem letzten Anfall lagen. 52% der Erkrankten wurden innerhalb eines Monats, 39% zwischen einem und zwölf Monaten und 9% nach über zwölf Monaten anfallsfrei.

In der vorliegenden Studie waren 64 Patienten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle anfallsfrei (s. 3.1.13). Bei 56% davon dauerte es weniger als einen Monat, bei 16% zwischen einem und zwölf Monaten und bei 28% über zwölf Monate bis die Behandlung mit Antiepileptika zu einem Verschwinden der Anfälle führte.

Ebenso wie bei Fukuyama war über die Hälfte der Patienten innerhalb eines Monats anfallsfrei geworden. Jedoch

konnten bei 28% die Anfälle erst nach über einem Jahr beherrscht werden. Die längste Zeitspanne betrug über sieben Jahre. In der eigenen Arbeit ist der Anteil der Patienten, die erst nach über einem Jahr anfallsfrei geworden waren wesentlich größer als in der von Fukuyama.

Auch in der Untersuchung von Kern (Kern 1983) stellte sich bei 118 von 578 Patienten (20,4%) ein zu mindestens zweijähriger Anfallsfreiheit führender Therapieerfolg nach mehr als einjähriger Behandlung ein.

Fukuyamas pessimistisch stimmender Schlußfolgerung, daß nur noch geringe Aussichten auf Anfallsbeherrschung bestünden, wenn innerhalb von zwölf Monaten nach Therapiebeginn noch keine Anfallsfreiheit erreicht worden ist, kann nicht zugestimmt werden.

4.6 Beendigung der medikamentösen Therapie nach mehrjähriger Anfallsfreiheit

Bei 13 der 64 anfallsfreien Patienten (20,3%) wurde die medikamentöse Therapie nach 2 - 8 Jahre währender Anfallsfreiheit abgebrochen (s. 3.1.14).

9 der 13 Patienten litten an einer generalisierten primären Epilepsie, 3 an einer unklassifizierbaren Epilepsie und jeweils einer an einer generalisierten sekundären bzw. partiellen Epilepsie.

Bis zur letzten Kontrolle kam es zu keinem Rezidiv. Die kürzeste Nachbeobachtung bei den 13 Patienten dauerte ein halbes Jahr, die längste fünf Jahre.

Jedoch ist es auf Grund des relativ kurzen Intervalles ohne medikamentöse Therapie verfrüht, von einer endgültigen Heilung zu sprechen, da es auch nach zehn anfallsfreien Jahren noch zu einem Rezidiv kommen kann (Kugler 1977).

4.7 Medikation

Das Angebot an antikonvulsiven Medikamenten ist heute vielfältiger denn je. Es gibt jedoch kein Antiepileptikum, das für jede Anfallsart gleichermaßen geeignet wäre. Bei vielen Kranken treten im Verlauf ihres Leidens mehrere Anfallsformen auf. Bei 75% aller an Epilepsie Erkrankten ist es möglich, Medikamente zu verordnen, die nach dem Anfallstyp ausgewählt werden (Kugler 1980, Kugler und Spatz 1984).

Neben der Anfallsform, der zeitlichen Anfallsbindung und dem EEG bestimmen eine Reihe anderer Faktoren die Häufigkeit und Dauer der Verordnung einer antikonvulsiven Substanz. Bedrohliche Nebenwirkungen, mangelnder Therapieerfolg oder nachlassende Wirkung trotz adäquater Serumkonzentrationen können zur Umstellung der Medikation zwingen. Auf die Verordnungsdauer hat außerdem der Umstand Einfluß, wie lang ein Antiepileptikum schon im Handel ist.

In der Literatur fanden sich folgende Angaben über die Verordnungshäufigkeit. 77,9% der 957 von Juul-Jensen (Juul-Jensen 1963) untersuchten Anfallskranken wurden mit Phenytoin, 24% mit Primidon und 17,5% mit Phenobarbital in Mono- oder Kombinationstherapie behandelt. Trolles (Trolle 1961) Untersuchungen ergaben eine ähnliche prozentuale Verteilung dieser drei Antiepileptika. 100 von Hull (Hull e.a. 1973) untersuchte Epileptiker bekamen hauptsächlich Diphenylhydantoin verordnet, oft zusammen mit Phenobarbital. Primidon dagegen wurde nur bei psychomotorischen Anfällen verabreicht.

Nach Niedermeyer (Niedermeyer 1974) ist Diphenylhydantoin eines der verbreitetsten Antiepileptika, erreicht und übertroffen in der Anwendung höchstens noch von Phenobarbital.

Die eigenen Untersuchungen (s. 3.2.1) ermittelten Primidon als das am häufigsten verordnete Medikament. Wahrscheinlich wurde dieses Antikonvulsivum auf Grund einer ärztlichen Gepflogenheit so bevorzugt angewandt. 65% der 124 Patienten wurden damit allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika behandelt. Zweithäufigstes Präparat war Phenytoin mit 52%. Es folgten Ethosuximid mit 31%, Carbamazepin mit 30%, Valproat mit 27% und die Benzodiazepine mit 18% Verordnungshäufigkeit.

Diphenylhydantoin hat die meisten, zum Teil gravierenden Nebenwirkungen aller heute eingesetzten Antiepileptika. Das könnte ein Grund sein, warum es bei unseren Kindern und Jugendlichen nicht so häufig angewendet wurde, wie bei anderen Patienten. Manche Autoren (Scheffner e.a. 1977) vermeiden den Einsatz von Hydantoinen bei Kindern, die noch nicht laufen können, da sich eine Überdosierung in erster Linie durch Gangataxie, viel später erst durch Nystagmus äußert. Außerdem kann es durch die von Diphenylhydantoin oft verursachte Gingivahyperplasie zu großen Schwierigkeiten bei der Dentition führen (Haneke 1964).

Die relativ häufige Verordnung von Succinimiden ist auf die Altersstruktur der untersuchten Patienten zurückzuführen. Bis zur Einführung des Valproats waren die Succinimide die Mittel erster Wahl bei den pyknoleptischen Absenzen, deren Erkrankungsgipfel zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr liegt.

Das Carbamazepin, das seit 1960 zur Verfügung steht, wird von vielen Autoren (Livingston e.a. 1974; Kristof e.a. 1974; Krüger 1972; Fichsel e.a. 1970; Gamstorp 1975), die es einer mehr oder minder eingehenden Prüfung unterzogen, relativ gut beurteilt. Es wurde in der vorliegenden Untersuchung als Mittel erster Wahl bei partiellen Epilepsien mit elementaren und komplexen Anfällen und auch als Mittel zweiter Wahl bei generali-

sierten Epilepsien eingesetzt.

Auch Valproat, das in letzter Zeit zunehmende Bedeutung für die Therapie kindlicher Epilepsien erlangt hat (Diehl 1980), gehörte zu den häufiger verordneten Antiepileptika.

Bei der Untersuchung der Verordnungsdauer zeigte sich, daß die am häufigsten verabreichten Antikonvulsiva nicht zugleich die durchschnittlich am längsten verordneten waren. Zwar war Primidon mit 158 Monaten das Medikament mit der insgesamt längsten Verordnungsdauer (neben Ethosuximid mit 150 Monaten), doch die Mittelwerte der Verordnungsdauer ergaben die Reihenfolge Apydan, Primidon, Ethosuximid, Barbexaclon, Phenytoin, Carbamazepin, Valproat.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Verordnungen von Primidon während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde mit diesem Medikament das beste Therapieergebnis erzielt. 37,5% der damit behandelten Patienten waren zur Zeit der letzten Untersuchung zwei Jahre und mehr anfallsfrei geblieben. Es folgten die Bromide (26,6%), die Succinimide (26,3%), die Barbiturate (11,5%), die Hydantoine (8,8%) und Carbamazepin (8,1%).

Auffallend ist die niedrige Erfolgsquote bei der Therapie mit Hydantoinen und Carbamazepin. Bei den Hydantoinen ist sie zum Teil auch mit dem relativ häufigen Auftreten von Nebenwirkungen zu erklären, die das Absetzen des Medikaments notwendig machten.

Von den 64 zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung anfallsfreien Patienten wurden 30 mit Primidon, 10 mit Succinimiden, 8 mit Valproat, 6 mit Hydantoinen, 4 mit Bromsalzen, 3 mit Carbamazepin und 3 mit Barbituraten behandelt. Bei 52 Patienten (81%) wurde der angestrebte Therapieerfolg mit nur einem Präparat erreicht.

Groh (Groh 1975) konnte bei 83% von 431 Kindern und Jugendlichen mit der Anwendung von Monotherapie Anfallsfreiheit erzielen. Auch bei seinen Patienten war Primidon die mit Abstand am häufigsten angewandte und erfolgreichste Substanz. An zweiter Stelle lagen die Barbiturate, denen die Hydantoine, die Succinimide, die Oxazolidine und Carbamazepin folgten. Daß die neueren Antiepileptika noch in der Minderzahl erschienen, führte er auf den Umstand zurück, daß seine Auswahl zum großen Teil Patienten umfaßte, deren Therapiebeginn schon länger zurücklag.

In der vorliegenden Studie erwies sich ebenso wie in Groh's Untersuchung Primidon als das wirksamste Antikonvulsivum. Hauptsächlich bei den generalisierten primären Epilepsien, jedoch auch bei den generalisierten sekundären, den partiellen sowie den unklassifizierbaren Epilepsien zeigte es einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Haneke (Haneke 1965) kam bei seiner Untersuchung von 214 Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren zu dem selben Ergebnis. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß Valproat, das ebenfalls eine relativ große Indikationsbreite hat, bei all diesen Untersuchungen noch nicht oder nur in geringem Umfang angewandt wurde, da es erst seit 1963 zur Verfügung steht.

Bei der Therapie mit Primidon war neben der mit Succinimiden in den wenigsten Fällen (3,7% bei 80-Verordnungen) eine Umstellung der Medikation wegen auftretender Nebenwirkungen nötig. Haneke (Haneke 1965) berichtete nur von zwei Fällen bei 214 mit Primidon behandelten Kindern, bei denen das Präparat trotz einschleichender Therapie auf Grund einer starken Ataxie und Benommenheit abgesetzt werden mußte. Jedoch sei hier auch die negative Beurteilung von Schlack (Schlack 1979) erwähnt, der feststellte, daß mit Primidon wie mit Clonazepam ungünstige psychische Nebenwirkungen,

Lernstörungen und medikamentös bedingte Wesens- und Verhaltensstörungen am meisten zu fürchten seien. Mit 23,5% bei 68 Verordnungen war der relative Anteil der Patienten, bei denen Phenytoin wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurde, am größten.

Trotz der Fülle von Arzneimittelschäden, die bei den einzelnen Antikonvulsiva beschrieben werden, ist nach allgemeiner Ansicht (Bohlen e.a. 1975) der Prozentsatz der Nebenwirkungen nicht sehr hoch im Vergleich zur Häufigkeit ihrer Anwendung.

Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß bei 26% der Patienten ein Antiepileptikum wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden mußte. Bezogen auf die Gesamtzahl der Verordnungen war bei 9,4% eine Umstellung der Medikation wegen auftretender Nebenwirkungen erforderlich (s. 3.2.5).

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

- 5.1 Die Krankengeschichten und EEG-Befunde von 124 anfallskranken Kindern und Jugendlichen, deren Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 15,8 Jahre betrug, wurden ausgewertet. Die Beobachtung dauerte im Durchschnitt 5 Jahre.
- 5.2 37% der Erkrankten litten an einer generalisierten primären, 21% an einer generalisierten sekundären, 37% an einer partiellen und 5% an einer unklassifizierten Epilepsie.
- 5.3 Das Erstmanifestationsalter lag bei 74,2% der Patienten in der ersten, bei 25,8% in der zweiten Lebensdekade. Als Prädilektionszeiten der Ersterkrankung erwiesen sich die frühe Kindheit, die Zeit vor der Pubertät und der Beginn des Adulteriums.
- 5.4 Zeitabschnitte mit verstärkter Anfallsbereitschaft waren bei den generalisierten primären Epilepsien die erste Lebensdekade, bei den generalisierten sekundären Epilepsien das 5. bis 7. Lebensjahr, das 10. Lebensjahr und das 13. bis 15. Lebensjahr und bei den partiellen Epilepsien das 10. und 13. Lebensjahr.
- 5.5 Zur Zeit der letzten Untersuchung waren 52% der Patienten seit mindestens zwei Jahren anfallsfrei, bei 17% hatte sich das Befinden gebessert, bei 31% war es unverändert bzw. verschlechtert.
- 5.6 Den günstigsten Verlauf zeigten die generalisierten primären, einen ungünstigeren die partiellen Epilepsien. Bei den als schwierig therapierbar geltenden generalisierten sekundären Epilepsien konnte der gleiche Prozentsatz anfallsfreier Patienten erreicht werden wie bei den partiellen Epilepsien. Doch waren die generalisierten sekundären Epilep-

sien mit 50% unveränderten bzw. verschlechterten Verläufen die Epilepsieart mit den geringsten Behandlungserfolgen.

- 5.7 Zur Zeit der letzten Kontrolle waren 52% aller 124 Patienten mindestens zwei Jahre, 32% mindestens 5 Jahre und 10% mindestens 10 Jahre anfallsfrei geblieben.
- 5.8 Unter den anfallsfreien Patienten konnte bei 56% innerhalb eines Monats nach Behandlungsbeginn Anfallsfreiheit erzielt werden, bei 16% innerhalb eines Jahres, bei 28% nach einem bis sieben Jahren. Am schnellsten sprachen die Patienten mit partiellen und generalisierten primären Epilepsien auf die medikamentöse Therapie an, deutlich schlechter dagegen die Patienten mit generalisierten sekundären Epilepsien.
- 5.9 Die medikamentöse Epilepsiebehandlung wurde bei 7,9% der Erkrankten nach durchschnittlich 4,8-jähriger Anfallsfreiheit abgesetzt. Alle Patienten blieben während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,4 Jahren anfallsfrei.
- 5.10 Am häufigsten wurde Primidon verordnet. Es folgten an 2. Stelle Phenytoin, an 3. Ethosuximid, an 4. Carbamazepin und an 5. Valproat.
- 5.11 Das Antiepileptikum mit der durchschnittlich längsten Verordnungsdauer war Apydan, gefolgt von Primidon und Ethosuximid.
- 5.12 Bezogen auf die Gesamtzahl der Verordnungen von Primidon während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde mit diesem Präparat das beste Therapieergebnis erzielt. 37,5% der damit behandelten Patienten waren zur Zeit der letzten Untersuchung zwei Jahre und mehr anfallsfrei geblieben. An 2., 3., 4. und 5. Stelle standen die Bromide, die Succinimide, die Valproate und die Barbiturate. Am ungünstigsten schnitten die Hydantoine und Carbamazepin ab.

- 5.13 Bei 81% der anfallsfrei gewordenen Patienten konnte der Therapieerfolg mit der Verabreichung nur eines Präparates (Monotherapie) erreicht werden.
- 5.14 Hinsichtlich seiner Indikationsbreite erwies sich Primidon als das wirksamste Antikonvulsivum bei kindlichen Epilepsien. Hauptsächlich bei den generalisierten Epilepsien, jedoch auch bei den generalisierten sekundären, den partiellen, sowie den unklassifizierbaren Epilepsien zeigte es einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf.
- 5.15 Bei Primidon war neben den Succinimiden am seltensten eine Umstellung wegen auftretender Nebenwirkungen nötig, am häufigsten bei der Behandlung mit Phenytoin. Bei 26% der Patienten mußte ein Antiepileptikum wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Annegers J.F., Hauser W.A., Elveback L.R.:
Remission and relapse of seizures in patients
with epilepsy. In: Advances in Epileptology.
Hrsg.: Wada J.A., Penry J.K.; Raven Press, New
York, 1980
2. Bohlen H.:
Nebenwirkungen antiepileptischer Medikamente.
Dtsch. med. Wschr. 100: 1904 - 1906, 1975
3. Bridge E.M.:
Epilepsy and convulsive disorders in children.
Mc Graw Hill, New York, 1949
4. Clemmesen C., Moltke M.L.:
Die Prognose der Kinderepilepsie. Ges. Neurol.
Psychiat. 75: 425, 1935
5. Diehl L.W.:
Die Pharmakotherapie der Epilepsien im Kindes-
und Jugendalter. In: Aktuelle Epileptologie.
Probleme, Diagnostik, Therapie. Werkverlag Dr.
E. Banaschewsky, Mü.-Gräf., 1982
6. Dose H.:
Zerebrale Anfälle im Kindesalter. In: Klinik
und Therapie der Epilepsien. Labaz; Düsseldorf,
1974
7. Dose H.:
Zerebrale Anfälle im Kindesalter. Desitin-Werk,
Carl Klinke GmbH: Hamburg, 1976
8. Faxén N.:
Le pronostic des convulsions de l' enfance.
Rev. Franc. Pediat. 11: 665, 1935

9. Fichsel H., Heyer R.:
Carbamazepin in der Behandlung kindlicher Epilepsien. Dtsch. med. Wschr. 47: 2367 - 2374, 1970
10. Frantzen E.:
An analysis of the results of treatment in epileptics under ambulatory supervision.
Epilepsia 2, 1961
11. Fukuyama Y., Arima M., Nagahata M., Okada R.:
Medical treatment of epilepsies in childhood. A longterm survey of 809 patients. Epilepsia 4: 207 - 224, 1963
12. Gamstorp I.:
Die Behandlung epileptischer Störungen im Säuglings- und Kindesalter mit Carbamazepin.
In: Anfall-Verhalten-Schmerz. Hrsg.: Birkmayer W. Int. Sympos. St. Moritz, 1975. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien
13. Gastaut H., Caveness W.F., Landolt H., Lorentz de Haas A.M., Mc Naughton F.L., Magnus O., Merlis J.K., Pond D.A., Radermecker J., Storm van Leeuwen W.:
A proposed international classification of epileptic seizures. Epilepsia 5, 1964
14. Gastaut H.:
Clinical and electroencephalographical classification of epileptical seizures. Epilepsia 11: 104 - 113, 1970
15. Gastaut H.:
Comments on "Clinical and EEG-classification of epilepsis." Epilepsia 13: 506 - 508, 1972
16. Gastaut H.:
Die Diagnose der Epilepsien. Münchn. med. Wschr. 116: 45, 1974

17. Gastaut H., Gastaut J.L., Goncalves e Silva G.E.:
Relative frequency of different types of
epilepsy: A study employing the classification
of the international league against epilepsy.
18. Groh Ch.:
Zur Frage der Heilbarkeit kindlicher Epilepsien.
Wien. klin. Wschr. 87, 16, Suppl. 40, 1975
19. Habermaas:
Über die Prognose der Epilepsie. Allg. Z.
Psychiat. 58: 243 - 253, 1901
20. Haneke K.:
Erfahrungen mit Mylepsin bei der Behandlung
cerebraler Anfälle im Kindesalter. Mschr. f.
Kinderheilk. 11: 652 - 654, 1965
21. Helmchen H.:
Medikamentöse Epilepsiebehandlung. Therapiewoche
16, Vol. 20: 662 - 670, 1970
22. Holowach J., Thurston D.L., O'Leary J.:
Prognosis in childhood epilepsy. N. England
J. Med. 286, Nr. 4: 169 - 174, 1972
23. Hull R.P., Haerer A.F.:
Follow-up of epileptic outpatients. South. Med.
J. 66, Vol. 3: 292 - 296, 1973
24. Juul-Jensen P.:
Epilepsy. Munksgaard, Copenhagen 1963
25. Juul-Jensen P.:
Epilepsy, a clinical and social analysis of 1020
adult patients with epileptic seizures. Acta
neurol. scand., Suppl. 5, 40; 1964a

26. Juul-Jensen P.:
Frequency of recurrence after discontinuance
of anticonvulsant therapy in patients with
epileptic seizures. *Epilepsia* 5: 352 - 363,
1964b
27. Juul-Jensen P.:
Frequency of recurrence after discontinuance
of anticonvulsant therapy in patients with epi-
leptic seizures. A new follow-up study after 5
years. *Epilepsia* 9: 11 - 16, 1968
28. Karbowsky K.:
Die schwer klassifizierbaren Epilepsieformen.
Nervenarzt 44: 594 - 603, 1973
29. Kern A.:
Langzeitresultate medikamentöser Epilepsiebe-
handlung. Diss. Univ. Berlin, 1983
30. Kiørboe E., Lund M., Poulsen A.:
The prognosis of epilepsy of short duration in
adults. *Ugeskr. Laegr.* 2/10, 1958
31. Kiørboe E.:
The prognosis of epilepsy. *Act. Psychiat. Scand.*
136: 166, 1961
32. Kitagawa T.:
A clinical and electroencephalographical follow-
up study for more than 10 years in patients with
epilepsy. *Folia psychiat. neurol. jap.* 35: 333 -
342, 1981
33. Kristof M., Kolinova M.:
Die antikonvulsive und psychotrope Wirkung von
Carbamazepin in der Behandlung der Epilepsie.
Ciba/Geigy, 1974

34. Kristof M.:

Die Prognose der Epilepsie und die Taktik der Beendigung der antiepileptischen Therapie. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.), 8: 449 - 456, 1979

35. Krüger H.J.:

Katamnestische Erhebungen über einen Zeitraum von 9 Jahren zur Therapie der Epilepsie mit Carbamazepin. Med. Welt 23: 896 - 898, 1972

36. Kugler J.:

Paroxysmal and background activities in long-term studies. In: Clinical electroencephalography of children. Hrsg.: Kellaway P., Petersen I. Grune et Stratton, London 1968

37. Kugler J., Keudel H.:

Verlaufsbeurteilungen von Epilepsien. Ärztl. Praxis, Sonderdr. Elektroenzephalographie - Forschung und Praxis. Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski Mü.-Gräf., 1973

38. Kugler J.:

Die Einteilung von Epilepsien und epileptischen Anfällen zur Beurteilung von Behandlungserfolgen. In: Epilepsien - Behandlungsgrundsätze und spezielle Therapie mit Ergenyl. Hrsg.: Kugler J., Labaz Düsseldorf 1: 5 - 10, 1974

39. Kugler J.:

Die Epilepsien - Ihre neurologischen Erscheinungen. Wiss. Gesellsch. d. Ärzte i. d. Steiermark; 21. Ausseer Symposium, Kongressband 29 - 42, 1975

40. Kugler J.:

Epilepsie: Auch nach 10 anfallsfreien Jahren noch mit Rezidiv zu rechnen. Med. Trib. 6: 4, 1977

41. Kugler J., Spatz R.:
Epilepsien. Therapie - ihre Möglichkeit und Gefahren. In: Möglichkeiten und Gefahren der Therapie in Neurologie und Psychiatrie in der täglichen Praxis. Hrsg.: Lechner H., Scinzi O.:
Werksverlag Banaschewski, Mü.-Gräf., 1980
42. Kugler J., Spatz R.:
Spektrum Antiepileptika. Arzneimitteltherapie heute. Band 14, Aesopus Verlag, 1984
43. Lennox W.G., Lennox M.A.:
Epilepsy and related disorders. Little, Brown and Co.: Boston, Toronto 1960
44. Lerique A., Mises J., Basset M., Daveau M.,
Teyssonière de Gramont N.:
Etude longitudinale de 240 cas d'épilepsie infantile suivis plus de 5 ans. Rev. Neurol. 109: 342 - 343, 1963
45. Livingston S., Pauli L.L., Bermann W.:
Carbamazepine in Epilepsy. Dis. Nerv. Syst. 35: 103 - 107, 1974
46. Lorgé M.:
Epilepsie und Lebensschicksal: Ergebnisse katamnestischer Untersuchungen. Psychiat. et Neurol. (Basel), 147, 1964
47. Lund M., Jorgensen R.S., Kühl V.:
Serum diphenylhydantoin in ambulant patients with epilepsy. Epilepsia 5: 51 - 58, 1964
48. Lundervold A., Jabbour J.T.:
A corelation of clinical, electroencephalographic and roentgenographic findings in children with epilepsy. J. Pediat. 60: 220, 1962

49. Lundervold A.:
A prognostic evaluation of clinical, electro-
encephalographic and roentgenographic findings
in children with epilepsy. *Epilepsia* 5: 33, 1964
50. Matthes A.:
Fortschritte auf dem Gebiet der Epilepsiebehand-
lung? *Münch. med. Wschr.* 114/46: 2042, 1972
51. Mc Naughton F.L.:
Epilepsy. Hrsg. Juul-Jensen P.; Munksgaard,
Copenhagen 1963
52. Millo R.:
Verlaufskontrollen von Epilepsien. Therapeuti-
sche und prognostische Probleme. Diss. Univ.
München 1977
53. Monrad S.:
Epilepsie im Kindesalter. *Neurol. Psychiat.* 33:
122, 1923
54. Monrad S.:
Die Prognose und die Behandlung der Kinderepilep-
sie. *Act. Paediat.* 12: 231, 1932
55. Niedermeyer E.:
Compendium of the epilepsies. Charles C. Thomas,
Springfield, Illinois 1974
56. Ohtahara S., Yamatogi Y., Ohtsuka Y., Oka E., Kanda S.:
Prognosis in childhood epilepsy: A prospective
follow-up study. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*
Vol. 31, Nr. 3, 301 - 313, 1977
57. Okuma T., Kumashiro M.:
Prognosis of epilepsy. *Folia psychiat. neurol.*
jap. Vol. 32, 421 - 423, 1978

58. Oller-Daurella L., Marquez J.:
Survey of 100 epileptics who have not had seizures for ten years or more. *Epilepsia* 13: 161 - 170, 1972
59. Oller-Daurella L., Pamies L., Oller F.V.:
Reduction or discontinuance of antiepileptic drugs in patients seizure-free for more than 5 years. In: *Epileptology*. Hrsg.: Janz D., Thieme, Stuttgart 1976
60. Oller-Daurella L., Oller F.V., Sanchez M.E.:
Discontinuance of antiepileptic therapy in epileptics seizure-free for more than 5 years. In: *Epilepsy; The 8. Intern. Symposium*, Hrsg.: Pentry J.K.; Raven Press, New York, 1977
61. Probst G.:
Über den Verlauf von hirnelektrisch stummen Epilepsien. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 85: 357, 1960
62. Rodin E.A.:
The prognosis of patients with epilepsy. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1968
63. Rodin E.A.:
Medical and social prognosis in epilepsy. *Epilepsia* 13: 121 - 131, 1972
64. Scheffner D., Lipinski Ch.:
Die Epilepsien im Kindesalter. *Internist* 18: 218 - 224, 1980
65. Schlack E.:
Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle. Hrsg.: Doose H., Kruse R., Lipinski Ch., Scheffner D., Weinmann H.-M.; Desitin Werk Carl Klinke GmbH Hamburg 1979

66. Strobos R.R.J.:
Prognosis in convulsive disorders. Arch.
Neurol. 1: 216 - 225, 1959
67. Trolle E.:
Drug therapy of epilepsy. Acta psychiat. scand.
36, Suppl. 150: 187 - 199, 1961
68. Uchimura Y., Taen S., Shimazono Y., Kawada H.:
Prognosis and classification of epileptic seizures.
In: The study of epilepsy, 218 - 229; Igaku-shoin,
Tokyo 1952
69. Volland H.:
Statistische Untersuchungen über geheilte Epi-
leptika. Psychiatr. Zeitschr. 65: 18 - 27, 1908
70. Wilkins L.:
Epilepsy in childhood. A statistical study of
clinical types. J. Pediat. 10: 317, 1937
71. Yahr M.D., Merritt H.H.:
The drug-therapy of convulsive seizures. Inter-
nat. J. Neurol. 1: 76, 1959

Herrn Prof. Dr. Kugler danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine Anregungen zur vorliegenden Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Frau Mechthild Laub ganz herzlich danken für ihre hilfreiche Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Mein Dank gilt ferner Frau Inge Frank für ihre Ratschläge zur Durchführung der Arbeit, sowie Frau Monika Stiegelmayr und Herrn Dr. Alois Stiegelmayr für die Hilfe bei der Anfertigung des Manuskriptes.

L E B E N S L A U F

20. Sept. 1949 geboren in Augsburg als Tochter des
Obermedizinaldirektors Dr. Hubald
Römer und seiner Ehefrau Jutta, geb.
Deneke;
- 1956 - 1969 Volksschule in Augsburg und Neu-
sprachliches Gymnasium der Engli-
schen Fräulein Augsburg;
- 1969 Abitur;
- 1970 - 1972 Staatliche Lehranstalt für medizi-
nisch-technische Assistentinnen in
München;
- 1972/73 halbjähriges MTA-Praktikum;
- April 1973 -
April 1974 medizinisch-technische Assistentin
im Max-Planck-Institut für Psychia-
trie München (Abteilung Neurophysio-
logie);
- 1974 - 1980 Studium der Humanmedizin in München;
- Mai 1980 Abschluß des Medizinstudiums mit
dem dritten Abschnitt der Ärztli-
chen Prüfung;
- Juni 1980 Approbation
- August 1980 Heirat
- August 1981 Geburt des 1. Kindes;
- Juni 1984 Geburt des 2. Kindes.

